

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年12月19日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/100833 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 231/56, A61K 31/416,
31/453, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P 9/00, 9/10, 9/12,
13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06,
29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

特願 2001-398992

2001年12月28日 (28.12.2001) JP

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05609

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS
COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大
阪市 中央区道修町 2丁目 2番 8号 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002年6月6日 (06.06.2002)

(72) 発明者; および

(25) 国際出願の言語: 日本語

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 今崎 尚士
(IMAZAKI, Naonori) [JP/JP]; 〒564-0053 大阪府 吹
田市 江の木町18-22-902 Osaka (JP). 北野 正史 (KI-
TANO, Masafumi) [JP/JP]; 〒569-0081 大阪府 高槻市
宮野町9-12-102 Osaka (JP). 大橋 尚仁 (OHASHI, Na-
hito) [JP/JP]; 〒569-1020 大阪府 高槻市 高見台 6-5

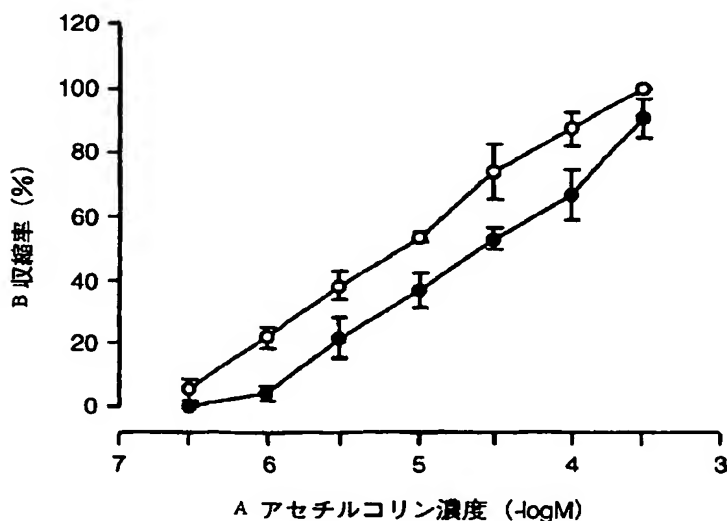
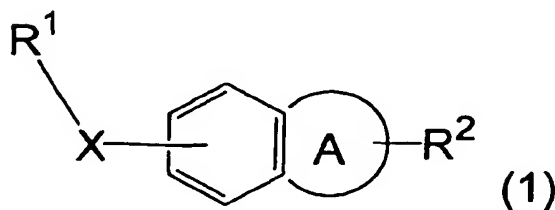
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-176826 2001年6月12日 (12.06.2001) JP

[続葉有]

(54) Title: Rho KINASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: R h o キナーゼ阻害剤

A..... ACETYLCHOLINE CONCENTRATION (-logM)
B..... CONTRACTION (%)(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) or prodrugs thereof or medicinally acceptable salts of both are useful as remedies for diseases in which Rho kinase participates: (1) wherein one to four groups represented by the general formula: R^1-X are present and may be the same or different from each other; A is a saturated or unsaturated five-membered heterocycle; X is a single bond, $-N(R^3)-$, $-O-$, $-S-$, or the like; R^1 is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; R^2 is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; and R^3 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, or the like.

[続葉有]



Osaka (JP). 松井 和貴 (MATSUI, Kazuki) [JP/JP]; 〒669-1324 兵庫県 三田市 ゆりのき台2丁目13-1 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都千代田区 大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

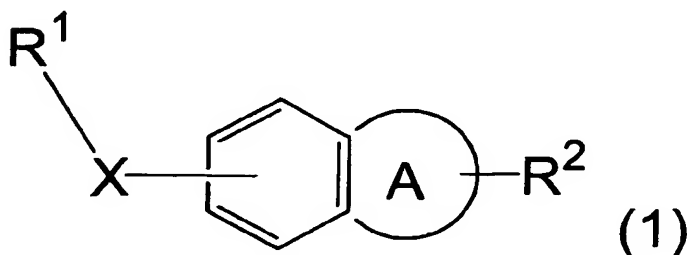
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (1)



[式中、 R^1-X は同一もしくは異なって1～4個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を、

Xは単結合、または式： $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ で表される基等を、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、等を、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基等を、

R^3 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、Rhoキナーゼの関与する疾患の治療薬として有用な化合物である。

明 細 書

R h o キナーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明は、新規な縮合複素環化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する R h o キナーゼ阻害剤（R O C K - I I 阻害剤、R O C α 阻害剤）に関する。

R h o キナーゼは、血管収縮、血小板凝集、気管支平滑筋収縮、血管平滑筋増殖・遊走、内皮増殖・遊走、ストレスファイバー形成、心肥大、Na/H交換輸送系活性化、adducin活性化、眼圧上昇、勃起不全、早産、網膜症、炎症、免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管感染等に関与していることが知られている。

本発明化合物は R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼの阻害および R h o キナーゼ阻害による N a ⁺/H ⁺ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患（慢性動脈閉塞症、脳卒中）、細胞の過剰増殖・遊走・線維化（例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など）抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

背景技術

R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際公開 W O 9 8 / 0 6 4 3 3 号公報、国際公開 W O 9 9 / 6 4 0 1 1 号公報、および国際公開 W O 0 0 /

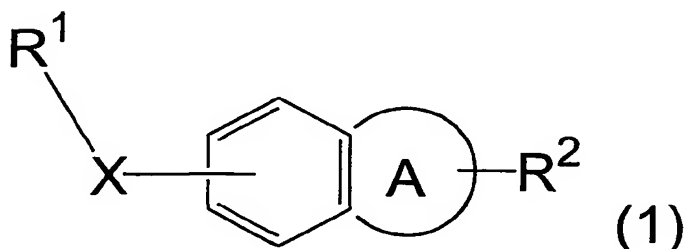
5 7 9 1 4 号公報に記載された化合物が挙げられる。

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、R h o キナーゼ阻害活性を有し、上記疾患
5 の治療剤として有用な化合物を見出すことにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたR h o キナーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、今回、本発明者等はR h o キナーゼ阻害作用を有する
10 化合物が、膀胱排尿筋の収縮を抑制させ、尿失禁の予防もしくは治療剤として有用であることを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

[1] 式 (1) :



[式中、R¹-X-は同一もしくは異なって1～4個存在する。

15 環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式：-O-、-N(R³)-、-N(R³)C(=O)-、
-C(=O)N(R³)-、-S(O)_n-、-N(R³)S(O)₂-、
-S(O)₂N(R³)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、
20 -N(R⁴)-、-N(R⁴)C(=O)-、-C(=O)N(R⁴)-、
-S(O)_n-、-N(R⁴)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁴)-、または
-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。）を表す。

25 nは、0、1または2を表す。

- R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
- 5 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

- R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。但し、 R^2 が窒素原子上の置換基である場合、 R^2 は水素原子、
- 10 置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。
- 15 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

m は、0、1または2を表す

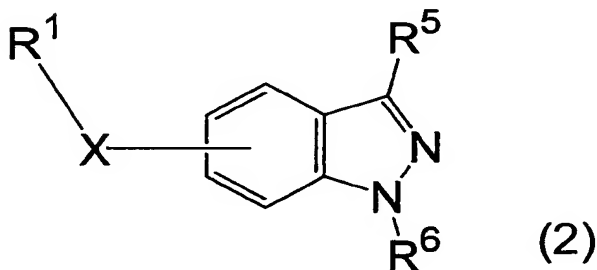
- 25 R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または

R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。

R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、Rhoキナーゼ阻害剤。

10 〔2〕 式(2) :



〔式中、 R^1-X- は同一もしくは異なって1～4個存在する。〕

Xおよび R^1 は〔1〕と同じ意味を表し、

15 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、
20 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

R^6 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：

25

$-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ で表される基を表し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および m は〔1〕と同じ意味を表す]で表される、
〔1〕記載のRhokinase阻害剤。

5 〔3〕 Xが式： $-\text{N}(\text{R}^3)-$ で表される基である、〔1〕または
〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

 〔4〕 Xが式： $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ で表される基である、
〔1〕または〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

 〔5〕 Xが式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$ で表される基である、
10 〔1〕または〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

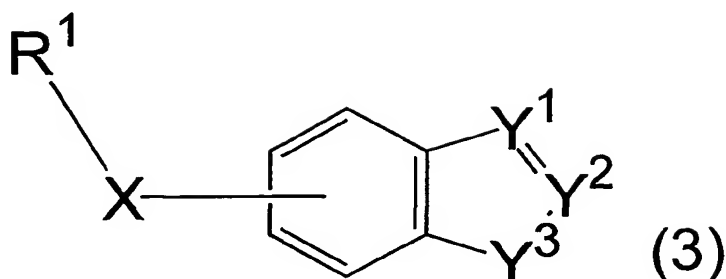
 〔6〕 Xが式： $-\text{O}-$ で表される基である、〔1〕または〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

 〔7〕 R^1 が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の飽和複素環基である、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載
15 のRhokinase阻害剤。

 〔8〕 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、または置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、〔7〕記載のRhokinase阻害剤。

 〔9〕 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、
20 脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、
前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤である、〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載のRhokinase阻
25 害剤。

〔10〕 式(3)：



[式中、 R^1-X- は同一もしくは異なって1～4個存在する。

X は単結合、または式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、

- 5 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
- 10 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

n は、0、1または2を表す。

- Y^1 は式： $-C(R^{51})=$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^2 は式： $=C(R^{52})-$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^3 は式： $-N(R^6)$
- 15 $-$ で表される基もしくは酸素原子を表す。

- R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは
- 20 は無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

- R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキ
- 25

ル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

- R^{51} および R^{52} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

m は、0、1または2を表す。

- 10 R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。

- R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

- R^6 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

但し、 R^1-X- が1個のみ存在する場合、次の化合物を除く。

- (1) X が単結合である場合、 R^1 が水素原子、カルボキシ基、またはアルコキ

シカルボニル基である化合物、

(2) Xが式： $-O-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子、無置換アルキル基、カルボキシ基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、または無置換ベンジル基である化合物、

5 (3) Xが式： $-NH-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子またはアミノ置換アルキル基である化合物、

(4) Xが式： $-C(=O)-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子である化合物、

(5) Xが式： $-NHC(=O)-$ で表される基である場合、 R^1 がアルキル基、

10 または無置換ベンジル基である化合物、

(6) Xが無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式： $-O-$ 、

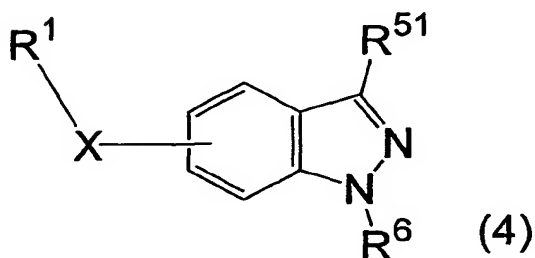
$-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、

$-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または

$-C(=O)-$ で表される基によって置き換えられていない場合、 R^1 が水素原

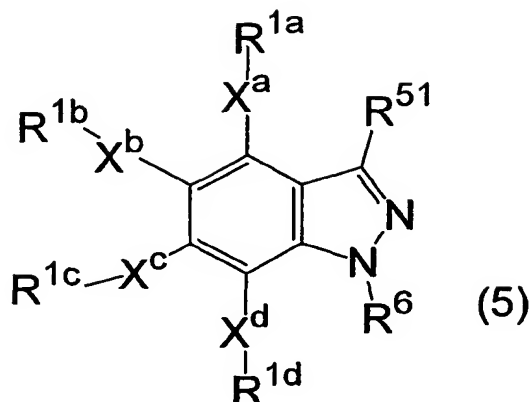
15 子、または無置換アミノ基である化合物。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[11] 式(4)：



20 [式中、X、 R^1 、 R^{51} および R^6 は[10]と同じ意味を表す]で表される、
[10]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[12] 式(5)：



〔式中、 R^{51} および R^6 は〔10〕と同じ意味を表す。

X^a 、 X^b 、 X^c 、および X^d は、それぞれ独立して、〔10〕における X と同じ意味を表す。

- 5 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、
- 10 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式： $R^{1a}-X^a$ 、 $R^{1b}-X^b$ 、 $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、または R^{1d} が無置換のアルキル基である場合、対応する X^a 、 X^b 、 X^c 、または X^d

- 15 は式： $-C(=O)-$ で表される基ではない。〕で表される、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- 〔13〕 R^{1b} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは
- 20 無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、
- 〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容

される塩。

〔14〕 R^{1a} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔15〕 X^b が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔16〕 X^a が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔17〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔18〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔15〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔19〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔20〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔16〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔21〕 式： R^{1a} および X^a で表される基が、以下のいずれかのものである、〔17〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

(i) R^{1a} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^a が単結合である、または、

(ii) X^a が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

- 5 〔22〕 式： R^{1a} および X^a で表される基が、以下のいずれかのものである、〔18〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

(i) R^{1a} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^a が単結合である、または、

- 10 (ii) X^a が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

 〔23〕 X^a で表される基が、式： $-O-$ で表される基である、〔22〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

- 15 〔24〕 〔10〕～〔23〕のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

 〔25〕 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする尿失禁治療剤。

- 〔26〕 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔1〕記載の
20 式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

 〔27〕 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔10〕記載の式（3）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

- 25 〔28〕 Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔2〕記載の式（2）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

図面の簡単な説明

図1は、試験例2の結果を表したグラフである。横軸はアセチルコリン濃度

(モル濃度の逆数の常用対数でプロット)、縦軸は膀胱収縮率(%でプロット)を表す。白丸は薬物を加えていない無処置群を、黒丸は実施例57の化合物100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を加えた群を表す。各値は平均値 \pm 標準誤差を表す。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素5員環としては、式(1)の化合物に於いてベンゼン環と共有する炭素原子以外の3個の原子が次のものである環が挙げられる。

(a) 2個の窒素原子と1個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インダゾール、1H-ベンズイミダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾールが挙げられる。

15 (b) 1個の窒素原子と2個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インドール、2,3-ジヒドロ-1H-インドールが挙げられる。

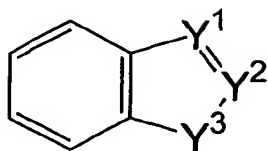
(c) 1個の窒素原子と1個の酸素もしくは硫黄原子と1個の炭素原子である5員環

20 ベンゼン環と縮合した具体例としては1,3-ベンゾチアゾール、1,3-ベンズオキサゾール、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾールが挙げられる。

(d) 1個の酸素もしくは硫黄原子および2個の炭素原子である5員環

25 ベンゼン環と縮合した具体例としては1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェンが挙げられる。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素5員環として好ましいものとしては、式(1)の化合物に於いてベンゼン環と縮合した構造式で表すと次のものである環が挙げられる。



(式中、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 は前記と同じ意味を表す。)

アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラ
5 メチレンなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキレン基が挙げら
れる。好ましくは炭素原子数1～4のアルキレン基が挙げられる。

アルキル基は低級アルキル基を含み、具体的には例えば、メチル、エチル、ブ
ロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジ
メチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝
10 した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

シクロアルキル基は低級シクロアルキル基を含み、具体的には例えばシクロブ
ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど
の3～8員環シクロアルキル基が挙げられ、また、アダマンチル、ビスクロ [2.
2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデカンなどの架橋を有する基が
15 挙げられ、また、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの
縮環シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルケニル基は低級シクロアルケニル基を含み、具体的には例えば1-
シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロ
ヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の
20 二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられ挙げられ、また、ビスクロ
[2. 2. 2] オクト-2-エン、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデク-2-エン
などの架橋を有するシクロアルケニル基が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以
25 下のアリール基が挙げられる。また、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5
-イルなどの不飽和複素環が縮合しているものも含まれる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の

基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

アリールアルキル基としては、前記アリール基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

シクロアルキルアルキル基としては、前記シクロアルキル基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

飽和複素環アルキル基としては、下記飽和複素環基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

飽和複素環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、等の窒素原子1個を有する5～8員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する6～8員環の基、モルホリノ等の窒素原子1個および酸素原子1個を有する6～8員環の基、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1-オキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1, 1-ジオキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル等の式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ で表される基を一個有する5～8員環の基が挙げられ、また、キヌクリジニル、1-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、1-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチルなどの架橋を有する基が挙げられ、また、デカヒドロキノリン、オクタヒドロ-1H-インドールなどの縮環飽和複素環基が挙げられる。また、1H-イソインドール1, 3(2H)-ジオン-2-イルなどの芳香環と縮環しているものも含まれる。

飽和複素環基および飽和複素環カルボニル基の置換基としては、炭素原子上の

- 置換基として例えば置換もしくは無置換のアルキル基、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が、窒素原子上の置換基として置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、
- 5 置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、アルキル置換もしくは無置換の飽和複素環基、アリール基、アリールアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、低級アルキル基により置換されていてもよい飽和複素環基、または式： $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、もしくは
- 10 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ で表される基（ R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および m は前記と同じ意味を表す）等が挙げられる。

- アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、
- 15 シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環カルボニル基、例えば2-フロイル、3-フ
- 20 ロイル、2-テノイル、3-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、5-インダゾリルカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環またはさらにベンゼン環と縮環した複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

- アルキレン基、アルキル基、シクロアルキル基、アルカノイル基、シクロアルカンカルボニル基およびシクロアルケンカルボニル基、ならびにアリールアルキル基のアルキル部分の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、芳香族基、アルケニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、飽和複素環-オキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級ア
- 25

- ルカノイルオキシ基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホンアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルキル基、アルキニル基、低級アルキルアミノアルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、飽和複素環基、飽和複素環ーオキシ基、オキソ基、飽和複素環カルボニルアミノ基、シクロアルカンカルボニルアミノ基、または1つまたは複数、同一または異なって式： $R^{12}-R^{13}$ で表される基によって置換されたアミノ基（式中、 R^{12} は低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアルキル基、飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基を表し（当該低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアルキル基、飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基は水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジル基、メチレンジオキシ基、またはトリフルオロメチル基によって一又は複数、同一または異なって置換されていてもよい）を表し、 R^{13} は単結合または低級アルキレン基を表す）が挙げられる。
- 芳香族基、アロイル基、フェニル基、および複素芳香族アシル基、ならびにアリールアルキル基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モノシクロアルキルアミノ基、ジシクロアルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、アミノスルホニル基、または置換していてもよい低級アル

キル基、置換していてもよいシクロアルキル基によって1個または2個、同一または異なって置換されたカルバモイル基が挙げられる。また、ベンジル基または水酸基によって置換していてもよい飽和複素環カルボニル基も挙げられる。

- R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられ、そのような環状アミノ基の具体例としては、ピロリジン、ピペリジンが挙げられる。置換基としては、置換もしくは無置換のアルキル基、または式： $-OR^{81}$ で表される基が挙げられる。ここで、 R^{81} としては、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基が挙げられる。

- 低級とは当該置換基のアルキル部位が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素原子数4個以下の基が挙げられる。

アルコキシ基とは、酸素原子の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

- 20 アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルコキシ基が結合した基を意味する。

アルカノイル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

- 25 シクロアルキルアルキル基とは、アルキル基上にシクロアルキル基が1または複数同一または異なって置換した基を意味する。

ハロアルキル基とは、アルキル基上にハロゲン原子が1または複数同一または異なって置換した基を意味する。

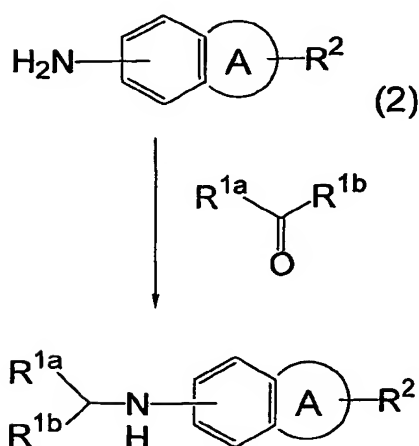
ヒドロキシアルキル基とは、アルキル基上に水酸基が1または複数置換した基を意味する。

式(1)で表される化合物において、Xが式： $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、または
 $-S(O)_2N(R^3)-$ で表される基である場合とは、左側に R^1 が、右側に環
 Aと縮合したベンゼン環が結合していることを表す。他の定義においても、2価
 5 の基がいずれの向きに結合するかで異なった化合物となるときは、別に指示のない限り、構造式に表される通りの向きに結合していることを意味する。

上記〔13〕～〔16〕の、尿失禁の治療剤の発明におけるRhキナーゼ阻
 害作用を有する化合物としては、例えば、国際公開WO98/06433号公報
 に開示されている化合物、特に(+)トランス-4-(1-アミノエチル)-
 10 1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、国際公開WO99/640
 11号公報に開示されている化合物、国際公開WO00/57914号公報に開
 示されている化合物、さらには上記一般式(1)で表される化合物もしくはその
 プロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩などが挙げられる。

式(1)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせること
 15 により合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

(A) 式(1)におけるXが式： $-NH-$ で表される基である化合物は、例え
 ば次のようにして合成することができる。

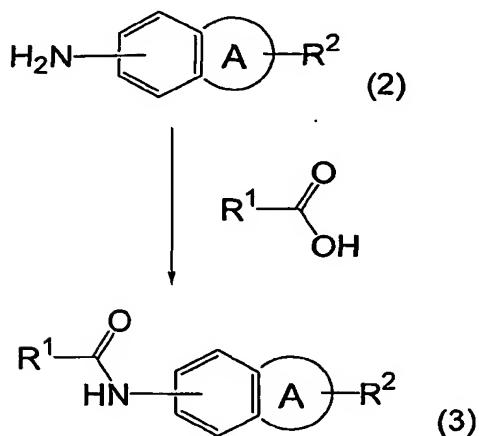


20 (式中、 R^{1a} および R^{1b} は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、 R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケ

ニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基を表す。環Aおよび R^2 は前記と同じ意味を表す。)

- 式(2)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^{1a}C(=O)R^{1b}$ で表される化合物と還元的アミノ化
5 反応させることにより、式(1)においてXが式： $-NH-$ で表される基である化合物を製造することができる。

- 還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナト
10 リウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。
- 15 (B) 式(1)におけるXが式： $-CONH-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



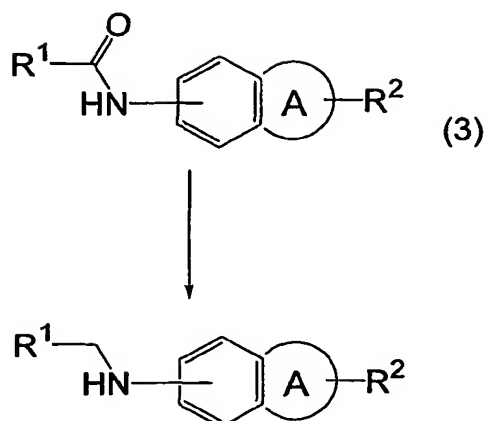
(式中、環A、 R^1 、および R^2 は前記と同じ意味を表す。)

- 式(2)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： R^1COOH で表される化合物と反応させることにより、
20 あるいは、塩基の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、対応する酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることにより、式(1)におけるXが

式： $-\text{CONH}-$ で表される基である、式（3）の化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド（WSC）、ベンゾトリアゾール-1-イルトリリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ジフェニルホスホニルジアミド（DPPA）、N,N-カルボニルジイミダゾール（Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962)）などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン（HOOBT）などの添加剤を加えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミドが挙げられる。

（C） 式（1）中におけるXが式： $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

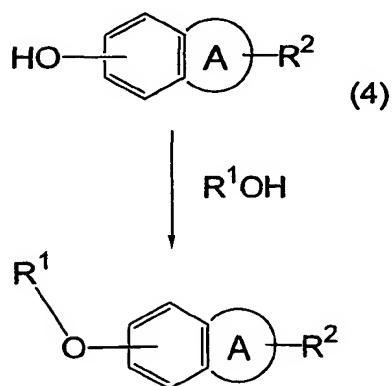


(式中、環A、 R^1 、および R^2 は前記と同じ意味を表す。)

式(3)で表されるアミド誘導体を、例えば、水素化リチウムアルミニウムやジボランなどの還元剤を用いて、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒等の不活性溶媒中、室温または加熱下にて、還元反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

(D) 式(1)におけるXが式： $-\text{O}-$ で表される基(酸素原子)である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

10

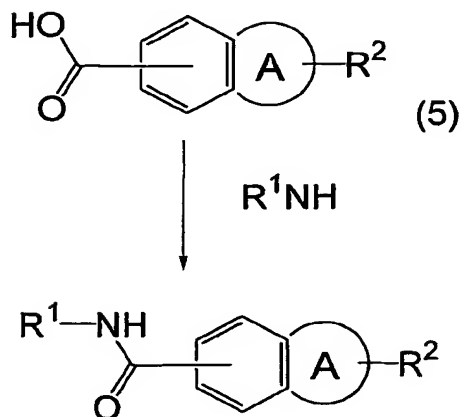


(式中、環A、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。)

式(4)で表される化合物を、例えばアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式：

15 $R^1\text{OH}$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{O}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

(E) 式(1)におけるXが式： $-\text{NHCO}-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



5 (式中、環A、 R^1 、および R^2 は前記と同じ意味を表す。)

式(5)の化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式 R^1NH で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{NHCO}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を用いることができる。

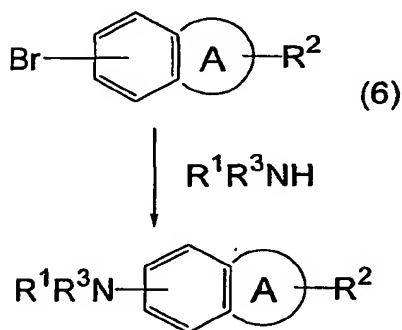
15

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピ

20

リジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

(F) 式(1)におけるXが式： $-N(R^3)-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



5

(式中、環A、 R^1 、 R^2 、および R^3 は前記と同じ意味を表す。)

式(6)で表される化合物を、例えばパラジウム触媒の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： R^1R^3NH で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-N(R^3)-$ で表される基である化合物を製造することができる。

パラジウム触媒としては、例えば、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロライド、酢酸パラジウムなどの触媒を用いることができる。溶媒としては、例えば、トルエン、1,4-ジオキサンやジメチルアセトアミド等が挙げられる。

(G) 上記製法の原料化合物となる式(2)で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる(文献としては、例えば、COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds Volume 5, A. R. Katritzky, C. W. Rees 共著、PERGAMON PRESS ; Heterocycles, 1995, 41(3), 487-496 ; J. Chem. Research, Synop, 1990, (11), 350-351 ; J. Chem. Research, Miniprint, 1990, (11), 2601-2615 ; Synth. Commun., 1996, 26(13), 2443-2447 ; Synth. Commun., 1999, 29(14), 2435-2445などが挙げられる)。

前記製法の原料化合物となる式(4)で表される化合物は、それ自身公知であ

るか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる（文献としては、例えば、*Helv. Chim. Acta*, 1976, 59, 2618-2620 ; *J. Chem. Soc.*, 1955, 2412-2418 ; *J. Chem. Soc.*, 1960, 2735-2738などが挙げられる）。

- 5 前記製法の原料化合物となる式（5）で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる（文献としては、例えば、*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 41-58 ; *Helv. Chim. Acta*, 1976, 59, 2618-2620などが挙げられる）。

- 前記製法の原料化合物となる式（6）で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる（文献としては、例えば、*Tetrahedron*, 1994, 50(11), 3529-3536 ; 国際公開公報WO 2000-063207号などが挙げられる）。
- 10

- 以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。
- 15
- 20

- 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。
- 25

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシ基がアルコキシカルボ

ニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

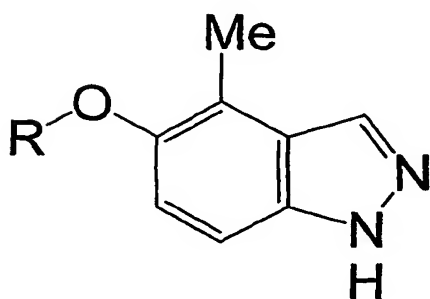
また、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形

態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg好ましくは1～200mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

本発明の化合物を以下に例示する。なお、下記一般式においてMeはメチル基を、Etはエチル基を、Prはn-プロピル基を、Buはn-ブチル基を、Msはメタンスルホニル基をそれぞれ表す。

〔1〕 下記式で表される化合物



式中のRは、下記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

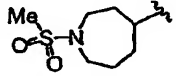
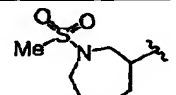
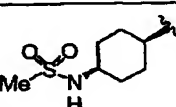
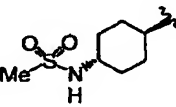
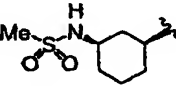
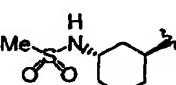
表 1

	R		R		R
1		1 4		2 7	
2		1 5		2 8	
3		1 6		2 9	
4		1 7		3 0	
5		1 8		3 1	
6		1 9		3 2	
7		2 0		3 3	
8		2 1		3 4	
9		2 2		3 5	
1 0		2 3		3 6	
1 1		2 4		3 7	
1 2		2 5		3 8	
1 3		2 6		3 9	

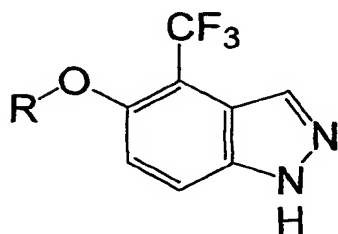
表 2

	R		R		R
4 0		5 3		6 6	
4 1		5 4		6 7	
4 2		5 5		6 8	
4 3		5 6		6 9	
4 4		5 7		7 0	
4 5		5 8		7 1	
4 6		5 9		7 2	
4 7		6 0		7 3	
4 8		6 1		7 4	
4 9		6 2		7 5	
5 0		6 3		7 6	
5 1		6 4		7 7	
5 2		6 5		7 8	

表 3

	R
7 9	
8 0	
8 1	
8 2	
8 3	
8 4	

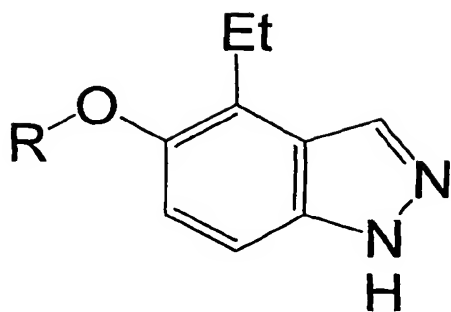
[2] 下記式で表される化合物



5

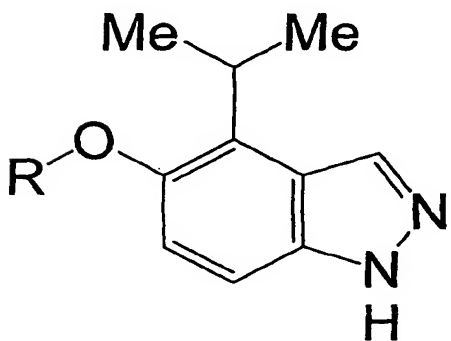
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[3] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

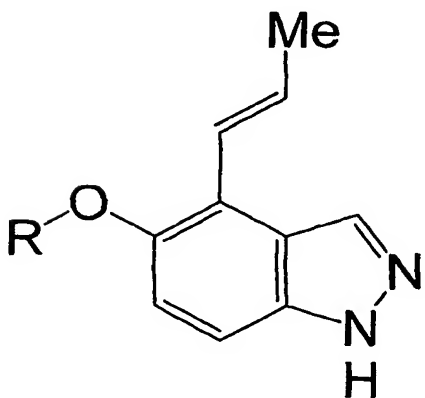
[4] 下記式で表される化合物



5

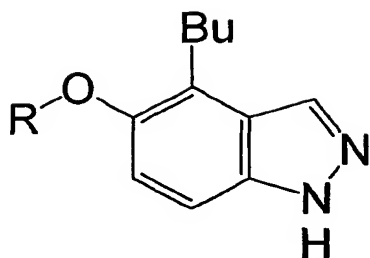
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[5] 下記式で表される化合物



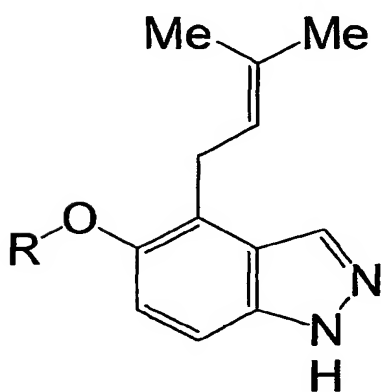
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[6] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

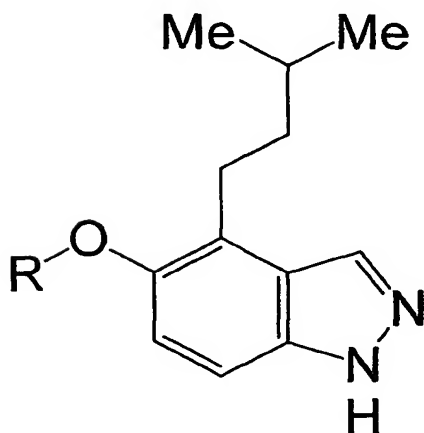
[7] 下記式で表される化合物



5

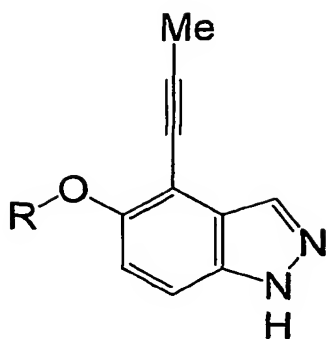
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[8] 下記式で表される化合物



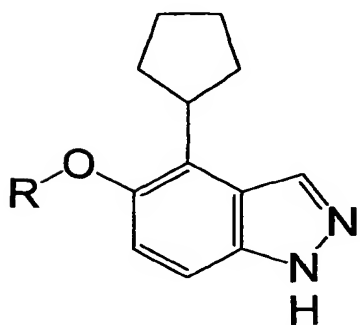
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[9] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

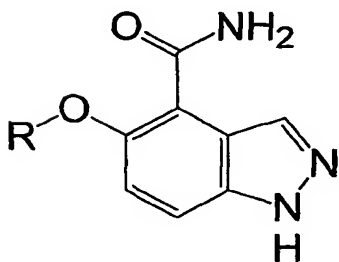
[10] 下記式で表される化合物



5

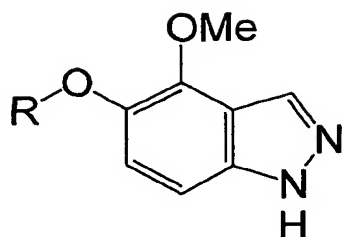
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[11] 下記式で表される化合物



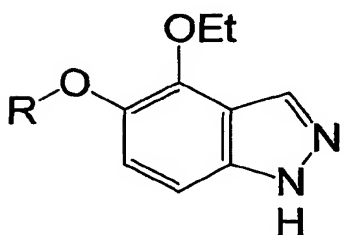
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[12] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

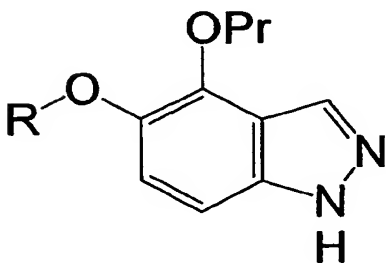
[13] 下記式で表される化合物



5

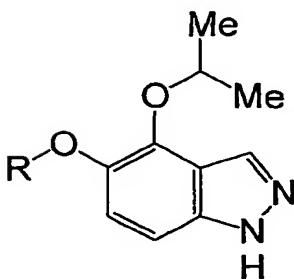
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[14] 下記式で表される化合物



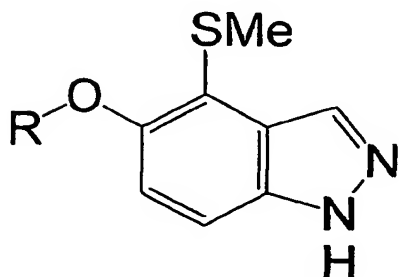
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[15] 下記式で表される化合物



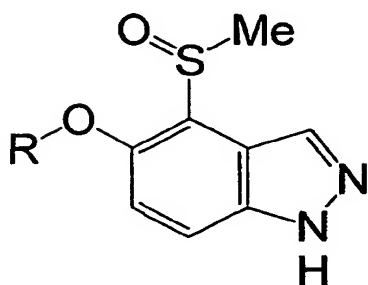
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[16] 下記式で表される化合物



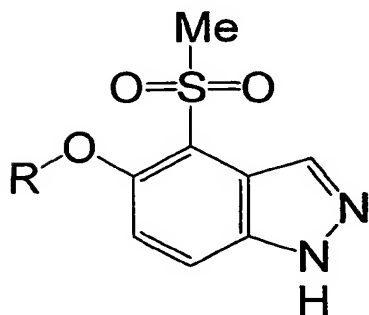
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[17] 下記式で表される化合物



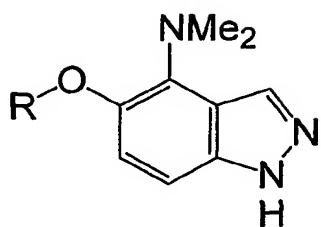
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [18] 下記式で表される化合物



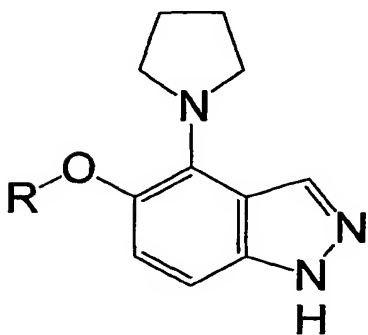
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[19] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

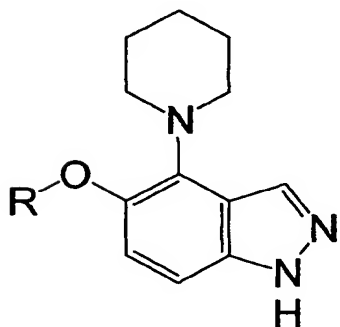
[20] 下記式で表される化合物



5

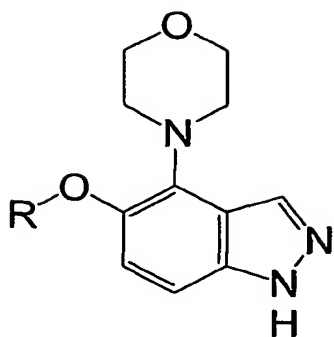
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[21] 下記式で表される化合物



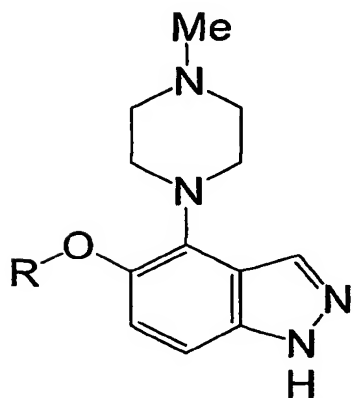
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[22] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

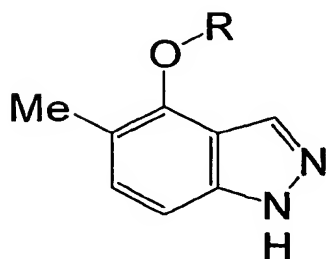
[23] 下記式で表される化合物



5

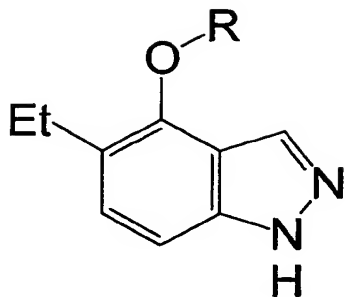
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[24] 下記式で表される化合物



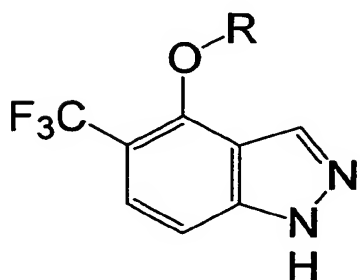
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[25] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

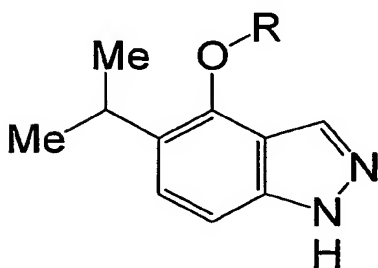
[26] 下記式で表される化合物



5

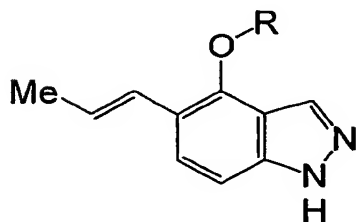
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[27] 下記式で表される化合物



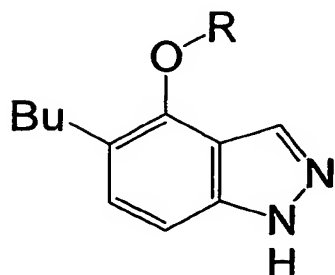
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[28] 下記式で表される化合物



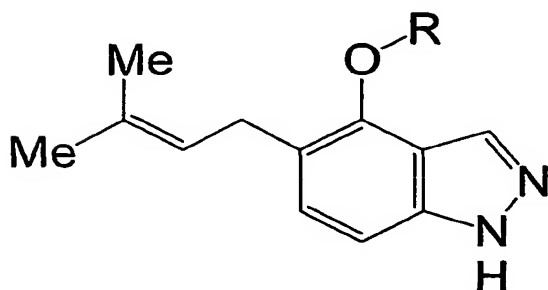
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[29] 下記式で表される化合物



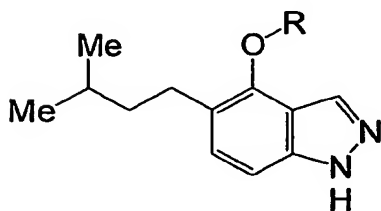
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[30] 下記式で表される化合物



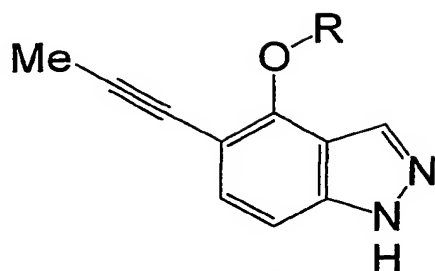
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [31] 下記式で表される化合物



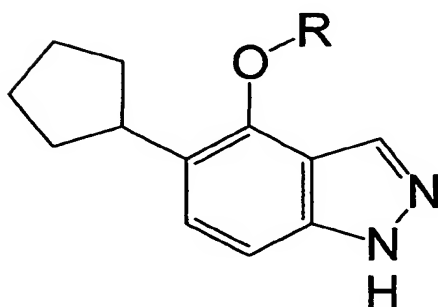
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[32] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

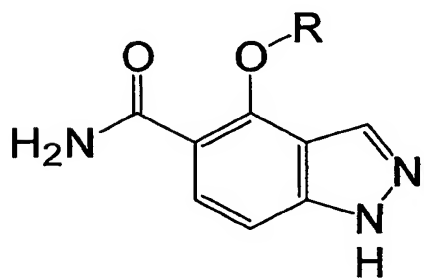
[33] 下記式で表される化合物



5

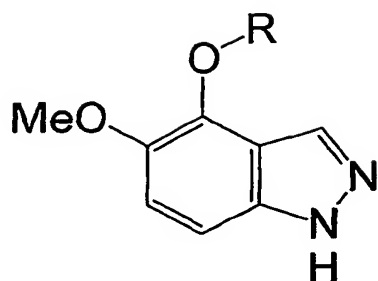
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[34] 下記式で表される化合物



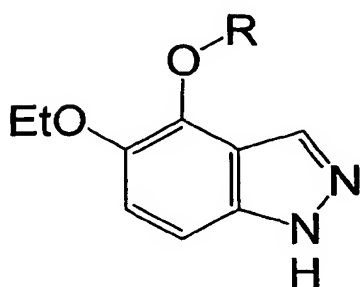
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[35] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

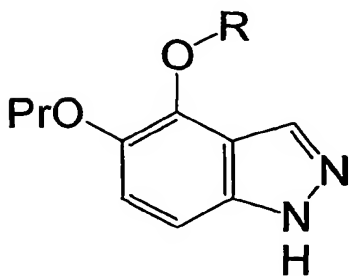
[36] 下記式で表される化合物



5

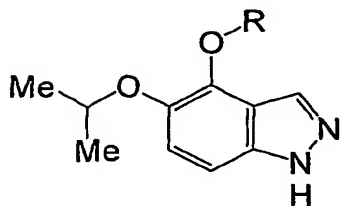
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[37] 下記式で表される化合物



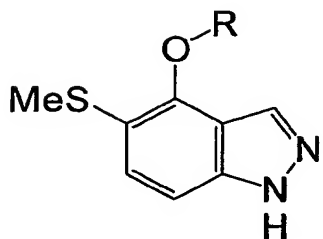
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[38] 下記式で表される化合物



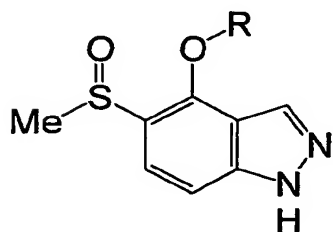
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[3 9] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

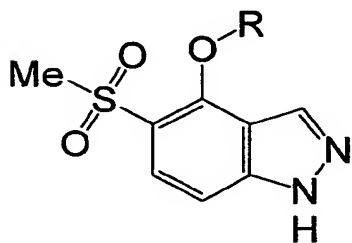
5 [4 0] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

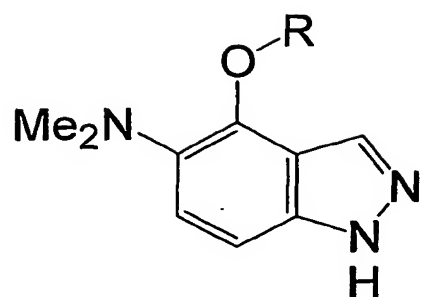
[4 1] 下記式で表される化合物

10



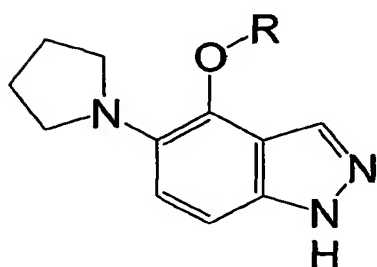
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[4 2] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

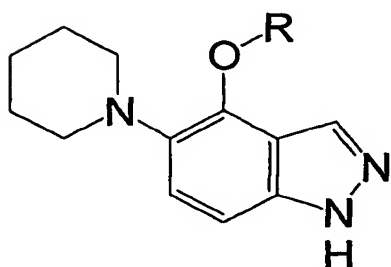
[43] 下記式で表される化合物



5

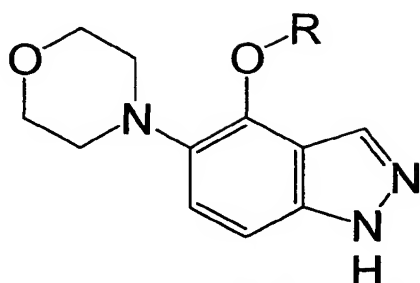
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[44] 下記式で表される化合物



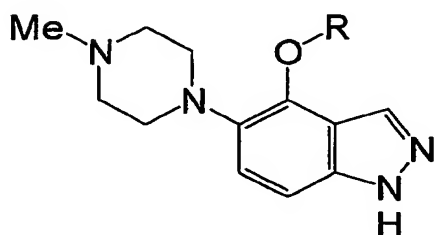
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[45] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

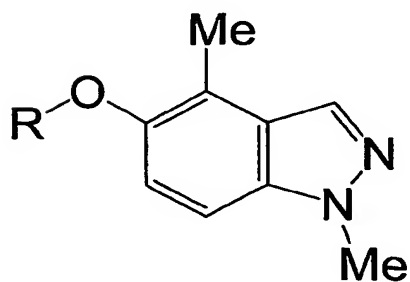
[46] 下記式で表される化合物



5

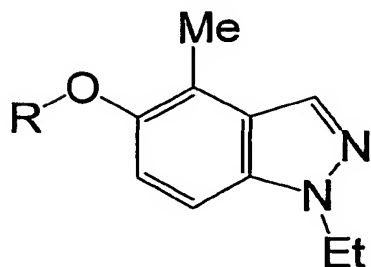
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[47] 下記式で表される化合物



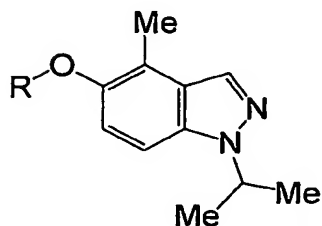
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[48] 下記式で表される化合物



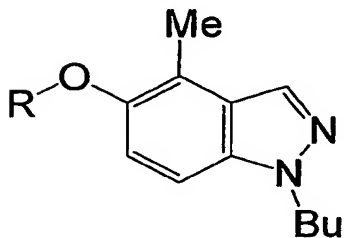
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[49] 下記式で表される化合物



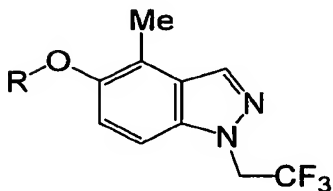
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[50] 下記式で表される化合物



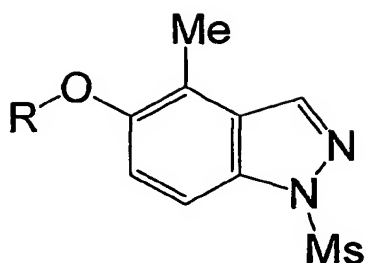
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [51] 下記式で表される化合物



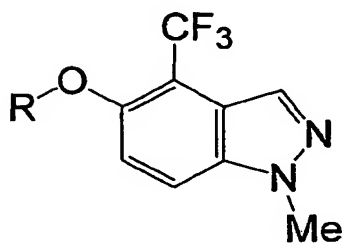
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[52] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

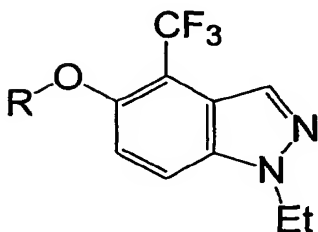
[53] 下記式で表される化合物



5

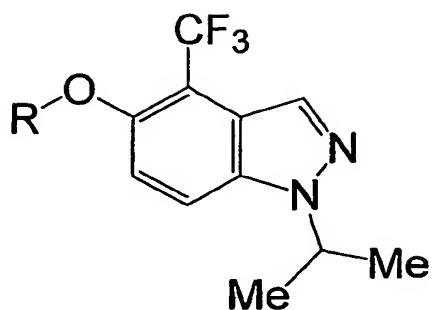
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[54] 下記式で表される化合物



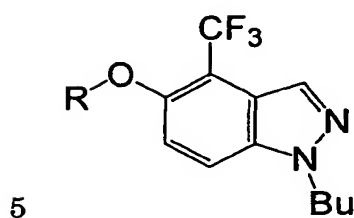
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[55] 下記式で表される化合物



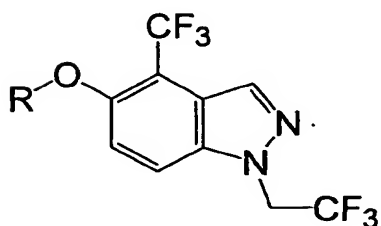
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[56] 下記式で表される化合物



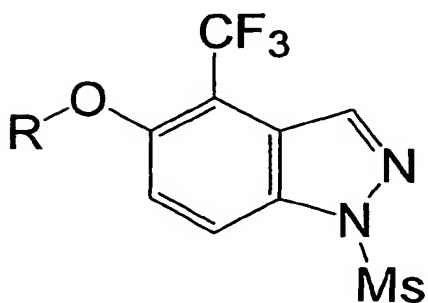
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[57] 下記式で表される化合物



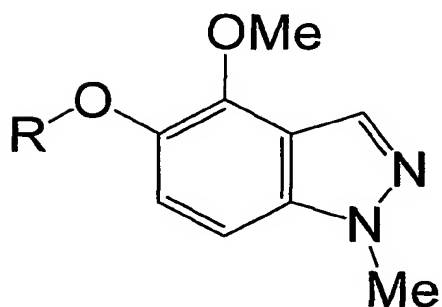
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[58] 下記式で表される化合物



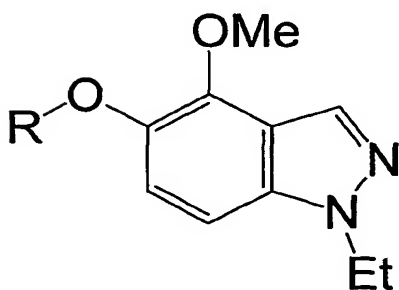
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[59] 下記式で表される化合物



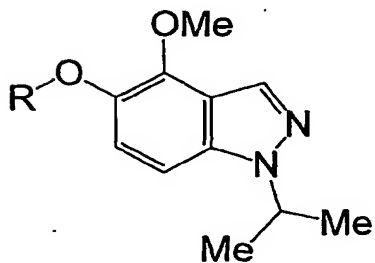
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[60] 下記式で表される化合物



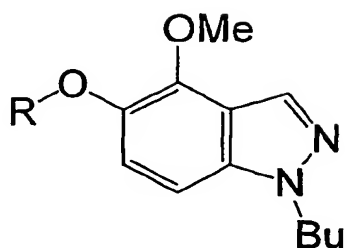
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [61] 下記式で表される化合物



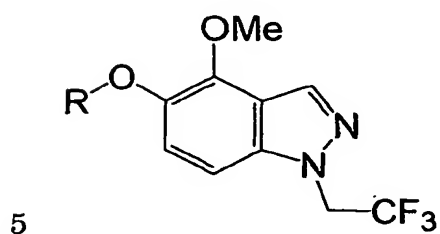
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[62] 下記式で表される化合物



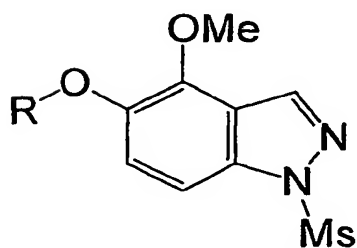
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[6 3] 下記式で表される化合物



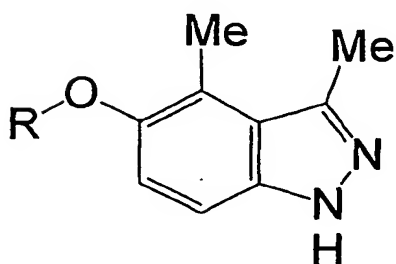
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[6 4] 下記式で表される化合物



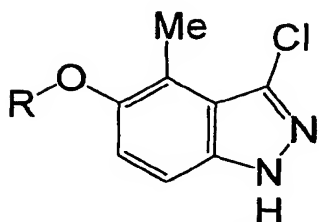
10 式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[6 5] 下記式で表される化合物



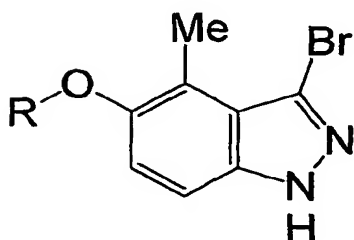
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[6 6] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

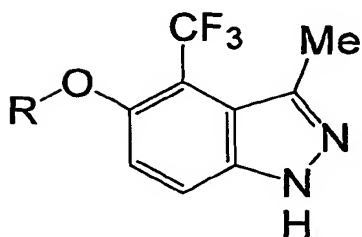
5 [6 7] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

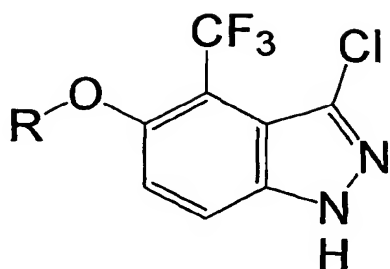
[6 8] 下記式で表される化合物

10



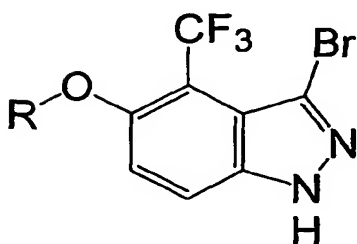
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[6 9] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[70] 下記式で表される化合物

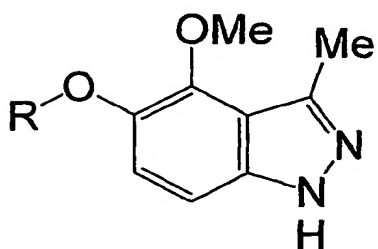


5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

【0001】

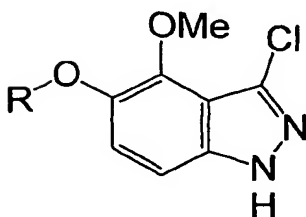
[71] 下記式で表される化合物



10

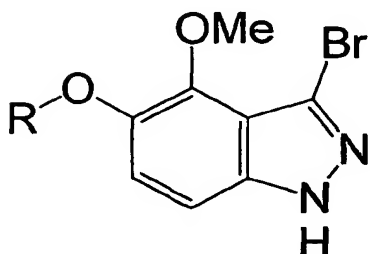
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[72] 下記式で表される化合物



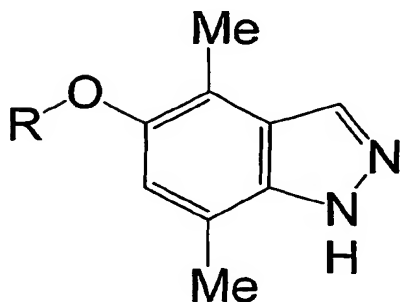
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[73] 下記式で表される化合物



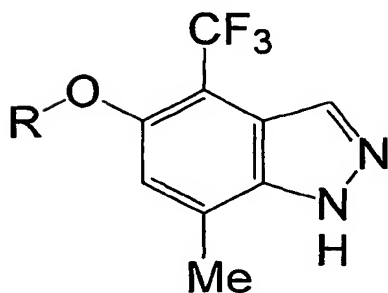
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[74] 下記式で表される化合物



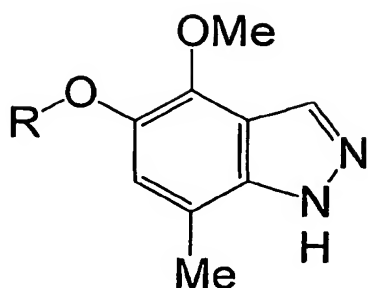
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [75] 下記式で表される化合物



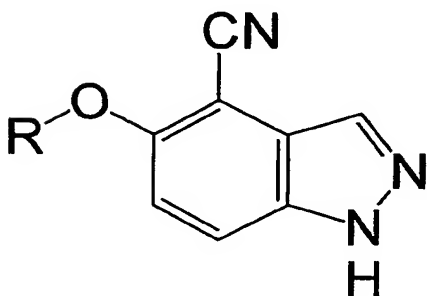
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[76] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

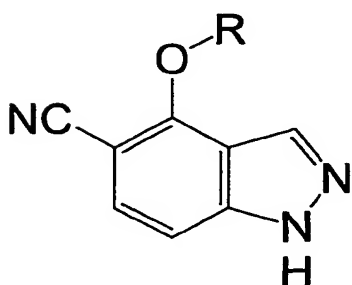
[77] 下記式で表される化合物



5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[78] 下記式で表される化合物



10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

15 参考例1

1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

1H-インダゾール-5-カルボニトリル (3.00 g、20.1 mmol) の酢酸 (20 ml) 溶液中に、室温にて水 (20 ml) と濃硫酸 (20 ml) を加え、100℃で3時間加熱した。次に、反応液を氷中に注ぎ、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより1H-インダゾール-5-カルボン酸

5 (2.88 g, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.6, 1.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=0.7 Hz), 12.75 (1H, br s), 13.59 (1H, br s) .

10 参考例2

1H-インダゾール-5-イルメタノールの合成

(a) メチル 1H-インダゾール-5-カルボキシレートの合成

メチル 4-アミノ-3-メチルベンゾエート (2.00 g、12.1 mmol) の酢酸 (80 ml) 溶液中に、室温にて亜硝酸ナトリウム (836 mg、59.1 mmol) の水 (2 ml) 溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製することにより、メチル 1H-イン
20 ダゾール-5-カルボキシレート (645 mg, 30%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.86 (3H, s), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 13.41 (1H, br s) .

25 (b) 1H-インダゾール-5-イルメタノールの合成

メチル 1H-インダゾール-5-カルボキシレート (825 mg、4.68 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (580 mg、14.1 mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (1

0 ml) と水 (10 ml) の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、1 H-インダゾール-5-イルメタノール (260 mg, 38%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.55 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 5.14 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=1.1, 8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46 (1H, s), 8.01 (1H, s), 12.97 (1H, br s).

参考例 3

- 10 5-(プロモメチル)-1 H-インダゾール・臭酸塩の合成

1 H-インダゾール-5-イルメタノール (100 mg, 0.675 mmol) を、室温にて 48% 臭化水素水溶液 (2.0 ml) に加え、室温にて 15 時間攪拌した後に、50℃にて 5 時間攪拌した。次に、反応液を濾過して得られた固体を、減圧下にて乾燥することにより 5-(プロモメチル)-1 H-イ

- 15 ンダゾール・臭酸塩 (156 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.86 (2H, s), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 1.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

参考例 4

- 20 1 H-インダゾール-5-オール合成

(a) 5-メトキシ-1 H-インダゾールの合成

4-メトキシ-2-メチルアニリン (6.69 g, 48.8 mmol) の酢酸 (350 ml) 溶液中に亜硝酸ナトリウム (3.38 g, 49.0 mmol) の水 (8.1 ml) 溶液を、氷水浴中で 25℃以下に保ちながら加え、室温にて終

- 25 夜攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1で溶出) で精製することにより、5-メトキシ-1 H-インダゾール (1.30 g, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.76 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=8.8$, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 12.89 (1H, br s).

5 (b) 1H-インダゾール-5-オール合成

5-メトキシ-1H-インダゾール (1.24 g, 8.40 mmol) の塩化メチレン (84 ml) 溶液中に、0°Cにて三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (18.5 ml, 18.5 mmol) を加え、室温にて10時間攪拌した。次に、氷水浴中で反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=96/4で溶出) で精製することにより、1H-インダゾール-5-オール (877 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 6.88 (1H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, s).

参考例5

5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

20 5-ブロモ-1H-インダゾール (790 mg, 4.01 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液中に、室温にて3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.84 ml, 9.21 mmol) とp-トルエンスルホン酸ピリジニウム (202 mg, 0.804 mmol) を加え、6時間還流した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で
25 洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=93/7で溶出) で精製することにより、5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (1.06 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.64-1.85 (3H, m),

2. 06–2. 17 (2H, m), 2. 48–2. 59 (1H, m), 3. 70–3. 78 (1H, m), 3. 99–4. 03 (1H, m), 5. 66 (1H, dd, J=8. 9, 2. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J=9. 0, 1. 7 Hz), 7. 48–7. 52 (1H, m), 7. 87 (1H, d, J=1. 7, 0. 9 Hz), 7. 96 (1H, d, J=0. 6 Hz), 7. 84 (1H, s).

実施例 1

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

10 (a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (7. 11 g、37. 6 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (125 ml) 溶液中に、室温にて 5-アミノインダゾール (5. 00 g、37. 6 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11. 5 g、52. 6 mmol)、酢酸 (2. 15 ml、37. 6 mmol) を加え、
15 室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/1 で溶出) で精製することにより、
20 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (8. 56 g, 74%) を得た。

融点: 174~176℃

(b) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

25 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (3. 06 g、10. 0 mmol) のテトラヒドロフラン (31 ml) 溶液中に、室温にて 1N-塩酸/エーテル溶液 (25 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

・一水和物 (2.86 g, 72%) を得た。

融点: 257~259°C (分解)

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例2~実施例14の化合物を合成した。

5 実施例2

N-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点: 285~287°C (分解)

実施例3

10 N-(1-イソプロピル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 140~141°C

実施例4

N-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.32 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.32 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.72 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.26 (1H, J=8.8 Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.73 (1H, d, br s), 12.58 (1H, br s).

20

実施例5

N-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフチル]メチル}-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 143~144°C

25 実施例6

N-[(2-メトキシ-1-ナフチル)メチル]-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 183~185°C

実施例7

1-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)メチル]-2-ナフトール

融点: 142~144°C

実施例8

N-(1H-インドール-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 4.13 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, br s), 10.72 (1H, s), 12.53 (1H, br s).
- 10

実施例9

N-(4-キノリニルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 244~246°C (分解)

実施例10

- 15 N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1H-インダゾール-5-アミン

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.53-1.56 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.64 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.75 (1H, br s), 6.86 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 7.06-7.10 (4H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).
- 20

実施例11

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-アミン・一塩酸塩

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.19 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.36 (1H, br), 3.62 (1H, br s), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 13.39

(1H, br s).

実施例 12

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-アミン
・トリフルオロ酢酸塩

5 融点: 242~245℃ (分解)

実施例 13

N-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-ア
ミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.41-1.54 (2H, m), 2.
10 18-2.23 (2H, m), 2.64-2.75 (4H, m), 3.23-3.
27 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.66 (1H,
s), 6.80 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J=
2.0, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73
(1H, s), 12.57 (1H, br s).

15 実施例 14

エチル 3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

融点: 158~159℃

実施例 15

20 N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水
和物の合成

(a) N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 1 (a) で得た N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-イン
ダゾール-5-アミン (5.38 g, 17.6 mmol) とエタノール (200
25 ml) の混合物に、ギ酸アンモニウム (5.38 g)、10% Pd-C (1.0
8 g) を加え、4 時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得ら
れた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にヘキサンを加え
た。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(4-ピペ
リジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (2.29 g, 60%) を得た。

融点：212～214℃

(b) N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (433 mg、
5 2.00 mmol) のクロロホルム (4 ml) とメタノール (4 ml) の混合溶液中に、室温にて1N-塩酸/エーテル溶液 (5 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、クロロホルムとメタノールの混合液から再結晶することにより、N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物 (2.86 g, 72%) を得た。

10 融点：263～265℃ (分解)

実施例 16

N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 15 (a) で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-
15 -アミン (0.301 g, 1.39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン (0.39 ml, 2.80 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化アセチル (0.12 g, 1.53 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
20 塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトンに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (0.216 g, 60%) を得た。

融点：193～195℃ (分解)

25 実施例 16 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 17～実施例 18 の化合物を合成した。

実施例 17

N-(1-プロピオニル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.99 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.13–1.31 (2H, m), 1.89–2.02 (2H, m), 2.32 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.86–2.76 (1H, m), 3.11–3.20 (1H, m), 3.40–3.51 (1H, m), 3.78–3.85 (1H, m), 4.21–4.29 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.72 (1H, br s), 6.82 (1H, dd, $J=2.1, 8.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 12.59 (1H, br s).

実施例 18

- 10 N-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.09–1.40 (7H, m), 1.56–1.75 (5H, m), 1.89–2.04 (2H, m), 2.55–2.63 (1H, m), 2.73–2.83 (1H, m), 3.13–3.22 (1H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 3.87–3.94 (1H, m), 4.22–4.29 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 12.59 (1H, br s).

- 20 実施例 19

N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 18 で得た N-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン (0.301 g, 0.92 mmol) の
25 テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (0.071 g, 1.88 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水浴で冷却し、水 (0.07 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.14 ml)、水 (0.21 ml) の順で加えて攪拌した後に、セライト濾過した。次に、濾液を1N-水酸化ナトリウム水

- 溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N- [1- (シクロヘキシルメチル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 121 g, 73%) を得た。

融点: 179~180℃

実施例 20

N- [1- (メチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミンの合成

- 10 実施例 15 (a) で得た N- (4- ピペリジニル) - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 300 g, 1. 39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン (0. 39 ml, 2. 80 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化メタンサルホニル (0. 175 g, 1. 53 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。次に、
- 15 反応液を 1 N- 水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1で溶出) で精製することにより、N- [1- (メチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 088 g,
- 20 22%) を得た。

融点: 219~220℃ (分解)

実施例 20 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 21~実施例 22 の化合物を合成した。

実施例 21

- 25 N- [1- (エチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン

融点: 182~183℃

実施例 22

N- [1- (フェニルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール

—5—アミン

融点：132～136℃

実施例23

N³—ベンジル—N¹—(1H—インダゾール—5—イル)—N³—メチル—β—

5 アラニンアミドの合成

(a) 3—クロロ—N—(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミドの合成

5—アミノインダゾール (2.0 g, 15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン (1.6 ml, 30.0 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化3—クロロプロピオン (1.43 ml, 15.0 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、3—クロロ—N—(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.49 g, 44%) を得た。

15 融点：158～160℃

(b) N³—ベンジル—N¹—(1H—インダゾール—5—イル)—N³—メチル—β—アラニンアミドの合成

3—クロロ—N—(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.10 g, 4.92 mmol) を室温にてN—ベンジルメチルアミン (6.3 ml, 49.2 mmol) に加え、80℃にて1時間攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、N³—ベンジル—N¹—(1H—インダゾール—5—イル)—N³—メチル—β—アラニンアミド (1.30 g, 86%) を得た。

25 融点：140～141℃

実施例24

N³—ベンジル—N¹—(1H—インダゾール—5—イル)—β—アラニンアミドの合成

3—クロロ—N—(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.7

0 g, 7.60 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液中に、N-ベンジルアミン (4.0 ml, 36.5 mmol) を加え、80℃にて1時間攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、N³-ベンジル-N¹-(1H-インダゾール-5-イル)-β-アラニンアミド (1.00 g, 45%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.95 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=16 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=16 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 12.42 (1H, br s).

実施例24の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例25～実施例26の化合物を合成した。

実施例25

15 N¹-(1H-インダゾール-5-イル)-N³, N³-ジメチル-β-アラニンアミド

融点: 152～153℃

実施例26

20 N-(1H-インダゾール-5-イル)-3-(1-ピペリジニル)プロパンアミド

融点: 178～179℃

実施例27

N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルペンタンアミドの合成

25 5-アミノインダゾール (1.00 g, 7.51 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中に、4-メチル吉草酸 (960 mg, 8.26 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 (1.72 g, 9.01 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.12 g, 8.26 mmol) およびトリエチルアミン (1.7 ml, 12.0 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却

し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルとメタノールの混合液に溶解させた後に、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルペンタンアミド (1.24 g, 71%) を得た。

融点: 215~216°C (分解)

実施例 27 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 28~実施例 30 の化合物を合成した。

10 実施例 28

N-(1H-インダゾール-5-イル)-3-メトキシプロパンアミド

融点: 173~174°C

実施例 29

4, 4, 4-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) ブタンアミド

融点: 243~244°C (分解)

実施例 30

3-(ベンジルオキシ)-N-(1H-インダゾール-5-イル) プロパンアミド

20 融点: 167~169°C

実施例 31

N¹-ベンジル-N³-(1H-インダゾール-5-イル)-N¹-メチル-1, 3-プロパンジアミンの合成

N³-ベンジル-N¹-(1H-インダゾール-5-イル)-N³-メチル-β
25 -アラニンアミド (200 mg, 0.973 mmol) のテトラヒドロフラン
(30 ml) 溶液に、0°C にて水素化リチウムアルミニウム (107 mg, 2.60 mmol) を加え、1 時間半還流した。次に、反応液を 0°C に冷却し、テトラヒドロフラン (10 ml) と水 (10 ml) の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム

水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1で溶出）で精製することにより、N¹-ベンジル-N³-(1H-インダゾール-5-イル)-N¹-メチル-1,3-プロパンジ
 5 アミン（138mg, 72%）を得た。

融点：112～114℃

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例32の化合物を合成した。

実施例32

10 N¹-ベンジル-N³-(1H-インダゾール-5-イル)-1,3-プロパンジアミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.88 (2H, dq, J=6.5, 6.5 Hz), 2.82 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.24 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.82 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 7.
 15 23-7.35 (7H, m), 7.88 (1H, br s).

実施例33

3-ヒドロキシ-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミドの合成
 3-(ベンジルオキシ)-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド (500mg, 1.69mmol) のメタノール (100ml) 溶液に、
 20 N-塩酸 (4ml)、10% Pd-C (70mg) を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、クロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、3-ヒドロキシ-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド (201mg, 58%) を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.47 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.94 (1H, br s).

実施例34

4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -4-オキソブタン酸の合成
 5-アミノインダゾール (1.0 g, 7.51 mmol) のアセトン (60 ml) 溶液に、室温にて無水フタル酸 (827 mg, 8.26 mmol) を加え、4時間還流した。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -4-オキソブタン酸 (1.79 g, 100%) を得た。

融点: 218~220°C (分解)

実施例 35

N^2 -ベンジル- N^1 - (1H-インダゾール-5-イル) - N^2 -メチルグリシン
 10 アミドの合成

(a) 2-クロロ-N- (1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドの合成

5-アミノインダゾール (5.0 g, 37.5 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液中に、室温にて塩化クロロアセチル (3.14 ml, 39.4 mmol) を加えた後に、0°Cにてトリエチルアミン (5.76 ml, 41.3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を加え、0°Cにて30分間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過した。濾取した固体のテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) との混合溶液中に、0°Cにて2N-水酸化リチウム水溶液 (9.3 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、2-クロロ-N- (1H-インダゾール-5-イル) アセト
 25 アミド (1.90 g, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 4.25 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.29 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

(b) N^2 -ベンジル- N^1 -(1H-インダゾール-5-イル)- N^2 -メチルグリシンアミドの合成

2-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミド (300 mg, 1.43 mmol) を室温にてN-ベンジルメチルアミン (1 ml) に加え、80℃にて30分間攪拌した。次に、反応液に酢酸エチルを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1で溶出) で精製することにより、 N^2 -ベンジル- N^1 -(1H-インダゾール-5-イル)- N^2 -メチルグリシンアミド (163 mg, 39%) を得た。

10 融点: 159~160℃

実施例35の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例36~実施例37の化合物を合成した。

実施例36

N^2 -ベンジル- N^1 -(1H-インダゾール-5-イル)グリシンアミド

15 融点: 256~258℃ (分解)

実施例37

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(1-ピペリジニル)アセトアミド

融点: 189~190℃

20 実施例38

4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

(a) 4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

25 5-アミノインダゾール (1.00 g, 7.51 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液中に、室温にてトリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化4-クロロブチリル (1.16 g, 8.26 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、0℃にて1時間攪拌した。次に、反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過した。濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(572mg, 32%)を得た。

5 融点: 160~161℃

(b) 4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(300mg, 1.26mmol)を室温にてN-ベンジルメチルアミン(1ml)に加え、80℃にて1時間攪拌した。次に、反応液にヘキサンを加えて懸濁させた。上澄み液を除去して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1で溶出)で精製することにより、4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(134mg, 33%)を得た。

15 融点: 115~117℃

実施例39

N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミドの合成

20 5-アミノインダゾール(5.00g, 37.6mmol)のピリジン(188ml)溶液中に、0℃にて無水トリフルオロ酢酸(13.3ml, 94.2mmol)を滴下し、0℃にて1.5時間続いて室温にて2.5時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミド(8.37g, 97%)を得た。

融点: 249~250℃(分解)

(b) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)-N-メチルアセトアミドの合成

- 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド (688 mg, 3.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液中に、室温にて炭酸カリウム (415 mg, 3.00 mmol) とヨウ化メチル (0.20 ml, 3.21 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。
- 5 次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1で溶出) で精製することにより、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-メチルアセトアミド (466 mg, 64%) を得た。

10 融点: 172~174°C

(c) N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-メチルアセトアミド (3.80 g, 15.6 mmol) のメタノール (95 ml) と水 (16 ml) の混合溶液中に、室温にて炭酸カリウム (8.64 g, 62.5 mmol) を加え、1.5時間還流した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、N-メチル-1H-インダゾール-5-アミン (2.30 g, 100%) を得た。
- 15

融点: 144~146°C

- 20 実施例1(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例40の化合物を合成した。ただし、実施例39で得たN-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

実施例40

- N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミン
- 25

融点: 152~154°C

実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例41の化合物を合成した。ただし、実施例40で得られたN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

実施例 4 1

N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 175~177°C

実施例 4 2

5 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールの合成

(a) tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレートの合成

1H-インダゾール-5-オール (134 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 懸濁液中に、室温にて tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート (201 mg, 0.999 mmol) とトリフェニルホスフィン (262 mg, 0.999 mmol) を加えた後に、0°Cにてアゾジカルボン酸ジエチル (0.46 ml, 1.01 mmol) を加え、0°Cにて30分間、続いて室温にて4時間攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート (77 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.42 (9H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 4.49 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 12.89 (1H, br s).

(b) 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールの合成

tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジンカルボキシレート (70 mg, 0.221 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.20 ml, 2.60 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール (25 mg、52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.49-1.59 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 12.90 (1H, br s).

- 10 実施例42 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例43～実施例44の化合物を合成した。

実施例43

5-{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]オキシ}-1H-インダゾール

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.76 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.50 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.91 (1H, br s).

- 20 実施例44

5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール

融点: 151~152°C

実施例45

5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾール

- 25 の合成

1H-インダゾール-5-カルボン酸 (400 mg, 2.47 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液中に、1-ベンジルピペラジン (435 mg, 2.47 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 (565 mg, 2.96 mmol)、ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール (367 mg、2.72 mmol) およびトリエチルアミン (0.56 ml、3.95 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を10%硫酸水素カリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。水層に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、さらにクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾール (624 mg, 79%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.38 (4H, br), 3.50 (6H, br), 7.20-7.35 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.81 (1H, br s), 8.13 (1H, br s), 13.23 (1H, br s).

15 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例46の化合物を合成した。ただし、実施例45で得られた5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例46

5-(1-ピペラジニルカルボニル)-1H-インダゾール

20 融点: 190~191°C

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例47の化合物を合成した。ただし、実施例45で得られた5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例47

25 5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル]-1H-インダゾール

融点: 147~149°C

実施例48

1-ベンジル-N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (4.85 g, 22.1 mmol) に塩化チオニル (10.5 ml) を加え、2時間還流した。反応液を減圧留去して得られた残渣の塩化メチレン (65 ml) 溶液に、0℃にて5-アミノインダゾール (4.41 g, 33.2 mmol)、トリエチルアミン (1.8 ml)、
5 ピリジン (30 ml) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えた後に、室温にて3時間攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製すること
10 により、1-ベンジル-N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド (2.2 g, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.58-1.80 (4H, m), 1.94 (2H, br), 2.31 (1H, br), 2.86 (2H, br), 3.45 (2H, s), 7.24-7.27 (5H, m), 7.39 (1H, d, J
15 =9.2 Hz), 7.44 (1H, d, J =9.2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.92 (1H, s), 12.93 (1H, br s) .

実施例15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例49の化合物を合成した。ただし、実施例48で得られた1-ベンジル-N-(1H-イン
20 ダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いた。

実施例49

N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.40-1.75 (4H, m), 2.30-2.55 (3H, m), 2.97 (2H, d, J =12.3 Hz), 7.
25 40 (1H, dd, J =1.7, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s), 12.94 (1H, br s) .

実施例50

N-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペ

リジンカルボキサミドの合成

- 1 — (メチルスルホニル) — 4 — ピペリジンカルボン酸 (500 mg, 2.41 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、触媒量の N, N — ジメチルホルムアミドと二塩化オキサリル (0.367 g, 2.89 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加え、室温にて3時間半攪拌した。反応液を減圧留去して得た残渣の塩化メチレン (5 ml) 溶液を、0℃にて5 — アミノインダゾール (322 mg, 2.42 mmol) およびトリエチルアミン (0.67 ml, 4.8 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に加えた後に、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、有機溶媒を減圧留去した。析出した固体を濾取し、さらにメタノールに懸濁して、50℃にて攪拌した後に濾過し、濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、N — (1H — インダゾール — 5 — イル) — 1 — (メチルスルホニル) — 4 — ピペリジンカルボキサミド (670 mg, 86%) を得た。

融点：291～293℃ (分解)

- 15 実施例50の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例51の化合物を合成した。

実施例51

N — (1H — インダゾール — 5 — イル) テトラヒドロ — 2H — ピラン — 4 — カルボキサミド

- 20 融点：286～288℃ (分解)

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例52の化合物を合成した。ただし、実施例48で得た1 — ベンジル — N — (1H — インダゾール — 5 — イル) — 4 — ピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例52

- 25 5 — [(1 — ベンジル — 4 — ピペリジニル) メチル] — 1H — インダゾール — 5 — アミン

¹H — NMR (DMSO — d₆) δ ; 1.13 — 1.30 (2H, m), 1.57 (1H, br), 1.75 (2H, br), 1.88 (2H, br), 2.80 (2H, br), 2.87 (2H, dd, J = 6.1, 6.1 Hz),

3. 42 (2H, s), 5. 33 (1H, dd, J=6. 1, 6. 1 Hz),
6. 57 (1H, br s), 6. 82 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0
Hz), 7. 17-7. 40 (6H, m), 7. 71 (1H, s), 12. 5
5 (1H, br s).

- 5 実施例15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例53の化合物を合成した。ただし、実施例52で得た5-[(1-ベンジル-4-ピペリジニル)メチル]-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例53

N-(4-ピペリジニルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0. 95-1. 15 (2H, m), 1. 55-1. 72 (2H, m), 2. 35-2. 55 (2H, m), 2. 85 (2H, d, J=5. 9 Hz), 2. 94 (2H, d, J=12. 1 Hz), 3. 16 (1H, s), 5. 33 (1H, t, J=5. 9 Hz), 6. 57 (1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 82 (1H, dd, J=2. 0, 9. 0
15 Hz), 7. 24 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 72 (1H, s), 12. 56 (1H, br s).

- 実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例54の化合物を合成した。ただし、実施例50で得たN-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成した。
20 た。

実施例54

N-{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]メチル}-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 262~263℃ (分解)

- 25 実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例55の化合物を合成した。ただし、実施例51で得たN-(1H-インダゾール-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例55

N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-

5-アミン

融点：293～294℃（分解）

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例56～実施例57の化合物を合成した。

5 実施例56

N-（1-ベンジル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：240～242℃（分解）

実施例57

10 N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：285～286℃

¹H-NMR（DMSO-d₆） δ； 1.58（2H，dddd，J=4.3，11.9，11.9，11.9Hz），1.72-1.82（2H，m），3.38（2H，ddd，J=2.0，11.9，11.9Hz），3.80-3.93（2H，m），3.9-4.10（1H，m），7.55（1H，d，J=8.8Hz），7.84（1H，dd，J=1.7，8.8Hz），8.30（1H，s），8.32（1H，s），13.26（1H，s）。

実施例15（a）の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例58の化合物を合成した。ただし、実施例56で得たN-（1-ベンジル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例58

N-（4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：273～275℃（分解）

25 実施例20の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例59の化合物を合成した。ただし、実施例58で得たN-（4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例59

N-〔1-（メチルスルホニル）-4-ピペリジニル〕-1H-インダゾール-

5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.63 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.95 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20
5 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 13.26 (1H, s).

実施例27の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例60～実施例61の化合物を合成した。

実施例60

10 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド

融点: 195～197℃

実施例61

15 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド

融点: 169～172℃

実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例62の化合物を合成した。ただし、実施例60で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドを原料に用いて合成
20 した。

実施例62

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-ピペリジニル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.08 (2H, m), 1.56 (2
25 H, m), 1.82 (1H, m), 2.18 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.42 (2H, m), 2.86 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=1.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.95 (1H, s).

実施例 19 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 63 の化合物を合成した。ただし、実施例 60 で得た 2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N- (1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドを原料に用いて合成した。

実施例 63

- 5 N- [2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミン

融点: 117~118℃

- 実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 64 の化合物を合成した。ただし、実施例 63 で得た N- [2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 64

N- [2- (4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミン

融点: 184~186℃ (分解)

実施例 65

- 15 N- (1H-インダゾール-5-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミドの合成

(a) 1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミンの合成

- 1H-インダゾール-5-カルボニトリル (100mg, 0.699 mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液を、室温にて水素化リチウムアルミニウム (53mg, 1.40 mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に加え、2時間還流した。次に、反応液に水 (0.053ml)、2N-水酸化リチウム水溶液 (0.106ml)、水 (0.212ml) の順で加えて攪拌した後に、濾過した。溶媒を減圧留去し、減圧下にて乾燥することにより 1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミン (97mg, 94%) を得た。

- 25 (b) tert-ブチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル} -1-ピペリジンカルボキシレートの合成

1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミン (291mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (8ml) 溶液中に、1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリジンカルボン酸 (507mg, 2.21 mmol)、1-エ

- チルー 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (578 mg、3.02 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (229 mg、2.21 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を
- 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1 で溶出) で精製した。得られた固体のメタノール (1 ml) およびテトラヒドロフラン (1 ml) の混合溶液中に 2 N-水酸化リチウム水溶液 (0.68 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
- 10 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4 { [(1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (179 mg) を得た。
- 15 (c) N-(1H-インダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジンカルボキサミドの合成
- tert-ブチル 4 { [(1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (160 mg、0.446 mmol) に、4 N-塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) を加え、室温にて 2
- 20 時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶液から再結晶することにより、N-(1H-インダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジンカルボキサミド (10 mg、9%) を得た。
- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.42 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.42 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.23 (1H, t, J=5.9 Hz), 13.00 (1H, s).

実施例 66

5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾールの合成

(a) 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 5 参考例5で得た5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (250mg、0.889mmol) のトルエン (12ml) 溶液中に、室温にて1-ベンジルピペラジン (0.24ml、1.35mmol) とtert-ブトキシナトリウム (128mg、1.33mmol) を加えて脱気した後に、ビス(トリ-オ-トリルホスフィン)-パラジウム
- 10 (II) ジクロライド (70mg、0.0891mmol) を加え、75℃にて3時間半攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=5/2で溶出) で精製することにより、5- (4-ベンジル-1-ピ
- 15 ペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (183mg、55%) を得た。

(b) 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾールの合成

- 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (100mg、0.266mmol) のテトラ
- 20 ヒドロフラン (1.3ml) 溶液中に、室温にて酢酸 (2.6ml) と水 (0.7ml) を加え、80℃にて7時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5で展
- 25 開) で精製することにより、5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾール (37mg、47%) を得た。

融点: 196~198℃ (分解)

実施例66の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例67の化合物を合成した。

実施例 6 7

5- (4-モルホリニル) -1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.02-3.05 (4H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 7.08 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J=9.2, 2.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 12.80 (1H, br s).

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 8 の化合物を合成した。ただし、実施例 6 6 で得た 5- (4-ベンジルー1-ピペラジニル) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

10 実施例 6 8

5- (1-ピペラジニル) -1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.85-2.86 (2H, m), 2.95-2.98 (2H, m), 3.06 (1H, m), 7.05 (1H, br s), 7.14-7.16 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.0$
 15 Hz), 7.87 (1H, s), 12.79 (1H, br s).

実施例 6 9

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N, N-ジメチルベンズアミドの合成

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (80 mg、0.31
 20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液中に、1-エチルー3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (73 mg、0.379 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (58 mg、0.379 mmol) および 40%-ジメチルアミン水溶液 (107 mg、0.948 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。次に、反応液に 5%-炭酸水素
 25 ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で抽出した。有機層を 5%-炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて 5%-食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=1/1/0.05 で溶出) で精製することにより、2- (1H-インダゾール-5-イルアミ

ノ) -N, N-ジメチルベンズアミド (59mg、67%) を得た。

融点: 234~235℃ (分解)

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例70~実施例73の化合物を合成した。ただし、1H-インダゾール-4-アミンを原料に用いて合成した。

実施例70

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミン
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.45-1.57 (2H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.49 (2H, s), 5.90 (1H, d, J=8.1Hz), 6.05 (1H, d, J=7.9Hz), 6.62 (1H, d, J=7.9Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 8.18 (1H, br), 12.64 (1H, b).

15 実施例71

N-[1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-4-アミン

融点: 196~198℃ (分解)

実施例72

20 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミン・二塩酸塩

融点: 257~260℃ (分解)

実施例73

25 N-[1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-4-アミン・二メタンスルホン酸塩

融点: 213~215℃ (分解)

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例74~実施例75の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 7 4

N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 57-1. 69 (2H, m) , 2. 05-2. 12 (2H, m) , 2. 88-2. 98 (2H, m) , 3. 23-
5 3. 31 (2H, m) , 3. 60-3. 71 (1H, m) , 6. 10 (1H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$) , 6. 12 (1H, d, $J=7. 5\text{ Hz}$) , 6. 67 (1H, d, $J=8. 0\text{ Hz}$) , 7. 06 (1H, dd, $J=7. 5, 8. 0\text{ Hz}$) , 8. 21 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$) , 12. 7 (1H, b) .

実施例 7 5

10 N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン・二塩酸塩

融点 : 270~271°C

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 7 6~実施例 7 7 の化合物を合成した。ただし、1H-インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

15 実施例 7 6

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-6-アミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 35-1. 47 (2H, m) , 1. 89-1. 97 (2H, m) , 2. 04-2. 14 (2H, m) , 2. 75-2. 83 (2H, m) , 3. 17-3. 27 (1H, m) , 3. 48 (2H, s) ,
20 5. 66 (1H, d, $J=7. 5\text{ Hz}$) , 6. 34 (1H, br) , 6. 52 (1H, dd, $J=1. 8, 8. 9\text{ Hz}$) , 7. 21-7. 34 (5H, m) , 7. 36 (1H, dd, $J=8. 9\text{ Hz}$) , 7. 71 (1H, s) , 12. 26 (1H, br) .

実施例 7 7

25 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-6-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 88-2. 19 (4H, m) , 2. 95-3. 43 (4H, m) , 3. 55-3. 86 (1H, m) , 4. 26-4. 35 (2H, m) , 6. 80-7. 10 (2H, m) , 7. 44-7. 4

8 (3H, m), 7.58–7.68 (3H, m), 8.06–8.09 (1H, m), 11.0 (1H, br).

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例78～実施例79の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

実施例78

N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミン

融点: 196～197℃ (分解)

実施例79

10 N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.74–1.88 (2H, m), 2.05–2.13 (2H, m), 2.89–3.02 (2H, m), 3.28–3.36 (2H, m), 3.65–3.74 (1H, m), 6.93 (1H, br), 7.05 (1H, br), 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$),
15 7.95 (1H, s), 8.90 (1H, br), 9.10 (1H, br), 13.30 (1H, br).

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例80～実施例82の化合物を合成した。ただし、1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

20 実施例80

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 116～117℃

実施例81

25 1-メチル-N-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.31–1.41 (2H, m), 1.

9.2-1.98 (2H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.91 (3H, s), 5.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J=9.0, 1.8 Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, s).

実施例 8 2

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

10 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.12 (4H, m), 2.71-3.66 (5H, m), 4.05 (3H, s), 4.05-4.41 (2H, m), 7.43-7.57 (5H, m), 7.67-7.79 (2H, m), 8.13 (1H, s), 10.87 (1H, br s).

実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 8 3～実施例 8 4 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 8 3

20 1-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 111～113℃

実施例 8 4

1-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.92-2.12 (4H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.71 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 7.67-7.69 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.68 (1H, m), 9.13 (1H, m).

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 8 5 ～実施例 8 6 の化合物を合成した。ただし、2-メチル-2H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 8 5

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン

融点: 108 ~ 110 °C

実施例 8 6

- 10 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.12 (4H, m), 2.93-3.65 (5H, m), 4.17 (3H, s), 4.17-4.41 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.43-7.56 (5H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.44 (1H, s), 10.84 (1H, br s).

実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 8 7 ～実施例 8 8 の化合物を合成した。ただし、N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 8 7

- 20 2-メチル-N- (4-ピペリジニル) -2H-インダゾール-5-アミン

融点: 144 ~ 147 °C

実施例 8 8

2-メチル-N- (4-ピペリジニル) -2H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.95-2.26 (4H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.71 (1H, m), 4.18 (3H, s), 7.30-7.33 (1H, m), 7.73-7.86 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, m), 9.20 (1H, m).

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 89～実施例 91 の化合物を合成した。ただし、3-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 89

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点：160～162℃

実施例 90

- 10 3-メチル-N- [1- (2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] -1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.31-1.41 (2H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.48-2.53 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.16 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.58 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.15-7.29 (6H, m), 12.11 (1H, br s).

実施例 91

- 20 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.13 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.27-3.86 (3H, m), 4.23-4.41 (2H, m), 7.43-7.81 (9H, m), 10.86 (1H, br s).

- 25 実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 92～実施例 93 の化合物を合成した。ただし、N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 92

3-メチル-N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-アミン

融点：175～177℃

実施例93

3-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.92-2.03 (4H, m) , 2.50 (3H, s) , 2.70-2.95 (2H, m) , 3.33-3.88 (3H, m) , 7.41-7.85 (3H, m) , 8.86-8.92 (1H, m) , 9.19 (1H, m) .

- 10 実施例1(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例94の化合物を合成した。ただし、1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例94

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.36-1.39 (2H, m) , 1.90-1.93 (2H, m) , 2.03-2.10 (2H, m) , 2.76-2.80 (2H, m) , 3.19 (1H, m) , 3.46 (2H, s) , 5.21 (1H, br s) , 6.53-6.59 (2H, m) , 7.23-7.34 (6H, m) , 7.84 (1H, br s) , 11.81 (1H, br s) .

- 20 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例95の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例95

N-(4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.14-1.27 (2H, m) , 1.86-1.89 (2H, m) , 2.49-2.56 (2H, m) , 2.92-2.98 (2H, m) , 3.29 (1H, m) , 5.15 (1H, br s) , 6.53-6.66 (2H, m) , 7.26 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.84 (1H, br s) , 11.81 (1H, br s) .

実施例 1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 6 の化合物を合成した。ただし、1, 2-ベンズイソオキサゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例 9 6

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1, 2-ベンズイソオキサゾール-5-アミン

融点: 89~90℃

- 10 実施例 1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 7 の化合物を合成した。ただし、5-アミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを原料に用いて合成した。

実施例 9 7

5- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 32 (2H, m), 1. 84 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 74 (2H, m), 3. 06 (1H, m), 3. 44 (2H, s), 4. 94 (1H, d, J=8. 6 Hz), 6. 20 (1H, d, J=8. 1 Hz), 6. 20 (1H, s), 6. 59 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 25 (5H, m), 10. 03 (1H, s), 10. 17 (1H, s).

- 20 実施例 1 5 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 8 の化合物を合成した。ただし、5- [(1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを原料に用いて合成し。

実施例 9 8

- 25 5- (4-ピペリジニルアミノ) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 14 (2H, m), 1. 80 (2H, m), 2. 48 (2H, m), 2. 89 (2H, m), 3. 11 (1H, br s), 4. 92 (1H, d, J=7. 9 Hz), 6. 20 (1H, d, J=8. 1 Hz), 6. 20 (1H, s), 6. 59 (1H, d, J=8. 1 Hz),

10.03 (1H, s), 10.17 (1H, s).

実施例 99

N-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 5 実施例 58 で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.164 mmol) のメタノール (1.2 ml) 溶液に酢酸 (0.048 ml) を添加し、室温で 30 分間保温した。この溶液にプロピオンアルデヒド (48.0 mg, 0.826 mmol) を加え室温でさらに 2 時間保温した。次にシアノ水素化ほう素ナトリウム (51.5 mg, 0.820 mmol) のメタノール (3.0 ml) 溶液を滴下し、さらに室温で 18 時間保温攪拌した。反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加えて室温で保温攪拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 20/1/0.1 で溶出) で精製することにより、N-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (31 mg, 46%) を得た。
- 15 MS : m/z = 287 (M+1)

実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 100 ~ 実施例 114 の化合物を合成した。

実施例 100

- 20 N-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例 101

- 25 N-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例 102

N-(1-イソペンチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 103

N- [1- (3, 3-ジメチルブチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 329$ (M+1)

実施例 104

N- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 299$ (M+1)

10 実施例 105

N- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 313$ (M+1)

実施例 106

15 N- (1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 327$ (M+1)

実施例 107

N- (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピペリジン-4-イル) -1

20 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 329$ (M+1)

実施例 108

N- (1'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 342$ (M+1)

実施例 109

N- (1-シクロヘプチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ (M+1)

実施例 110

N- [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 299$ (M+1)

5 実施例 111

N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ (M+1)

実施例 112

10 N- [1- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 349$ (M+1)

実施例 113

15 N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.53-1.65 (2H, m) , 1.73-1.81 (2H, m) , 1.89-1.98 (2H, m) , 2.16 (3H, s) , 2.73-2.81 (2H, m) , 3.69-3.80 (1H, m) , 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz) , 7.84 (1H, dd, $J=8.8$, 20 1.5 Hz) , 8.20 (1H, s) , 8.22 (1H, d, $J=7.6$ Hz) , 8.32 (1H, s) , 13.25 (1H, br) .

実施例 114

N- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.97 (6H, d, $J=6.6$ Hz) , 1.47-1.59 (2H, m) , 1.75-1.84 (2H, m) , 2.12-2.21 (2H, m) , 2.69 (1H, q, $J=6.6$ Hz) , 2.76-2.83 (2H, m) , 3.68-3.80 (1H, m) , 7.55 (1H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.84 (1H, dd, $J=8.9$, 1.7 H

z), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).

実施例 115

N-[1-(ブテ-2-エニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール
5 -5-カルボキサミドの合成

実施例 58 で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.164 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.2 ml) 溶液に炭酸カリウム (55.0 mg, 0.398 mmol) と 1-クロロ-2-ブテン (17.8 mg, 0.197 mmol) を加え室温で
10 20 時間保温攪拌した。反応液をろ過した後、濾液を濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 20/1/0.1 で溶出) で精製することにより、N-[1-(ブテ-2-エニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (26 mg, 54%) を得た。

15 MS : m/z = 299 (M+1)

実施例 115 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 116 ~ 実施例 134 の化合物を合成した。

実施例 116

N-[1-(3-メチルブテ-2-エニル)ピペリジン-4-イル]-1H-イン
20 ダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 313 (M+1)

実施例 117

N-(1-プロピ-2-イニルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-
5-カルボキサミド

25 MS : m/z = 283 (M+1)

実施例 118

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾ
ール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 289 (M+1)

実施例 1 1 9

N- [1- (2-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 303$ (M+1)

5 実施例 1 2 0

N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 317$ (M+1)

実施例 1 2 1

10 N- [1- (3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 303$ (M+1)

実施例 1 2 2

15 N- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

MS : $m/z = 303$ (M+1)

実施例 1 2 3

N- {1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ピペリジン-4-イル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 347$ (M+1)

実施例 1 2 4

N- [1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 365$ (M+1)

25 実施例 1 2 5

N- [1- (2-フルオロエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 291$ (M+1)

実施例 1 2 6

N- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 327 (M+1)$

実施例 127

5 N- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-イル] -1 H-
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341 (M+1)$

実施例 128

10 N- [1- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-5-
カルボキサミド

MS : $m/z = 284 (M+1)$

実施例 129

15 N- [1- (2-シアノエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-
5-カルボキサミド

MS : $m/z = 298 (M+1)$

実施例 130

20 N- [1- (2-アミノ-2-オキソエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 302 (M+1)$

20 実施例 131

N- [1- (2-オキソプロピル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-
5-カルボキサミド

MS : $m/z = 301 (M+1)$

実施例 132

25 N- {1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-イル} -1 H-
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 316 (M+1)$

実施例 133

N- [1- (シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール

ルー 5-カルボキサミド

MS : $m/z = 313$ ($M+1$)

実施例 134

N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-
5 イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 343$ ($M+1$)

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 135~136 の化合物を合成した。

実施例 135

10 N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 321$ ($M+1$)

実施例 136

15 N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点 : 187~189℃

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 137 の化合物を合成した。ただし、実施例 136 で得た N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

20 実施例 137

N-(3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.63-1.73 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=1.4, 8.9\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 13.2 (1H, br).

実施例 138

N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボ

キサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレートの合成

エチル 3-ピペリジンカルボキシレート (6.55 g, 40.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、塩化ベンジル (5.5 ml, 47.8 mmol) 及び炭酸カリウム (8.3 g, 60.1 mmol) を添加し、100℃にて10時間撹拌した。反応終了後、濾過し、濾液をトルエンと共沸濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1で溶出) で精製し、エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.45 g, 75.3%) を得た。

10 (b) 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸の合成

エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.00 g, 28.3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) と1, 4-ジオキサン (30 ml) との混合溶液に、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温にて4時間撹拌した。再度4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えた後に、室温にて終夜撹拌した。反応終了後、氷冷下において2N-塩酸 (15 ml) を加え中和し、混合物をトルエンを用いて共沸濃縮した。残渣をエタノールに懸濁させ、濾過後、濾液を濃縮して、1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (6.3 g, 100%) を得た。

20 (c) tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメートの合成

1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (0.501 g, 2.28 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.38 ml, 2.73 mmol)、アジ化ジフェニルホスホリル (0.692 g, 2.52 mmol) を加え、加熱還流して2時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後tert-ブタノール (10 ml) 溶液とし、加熱還流して4時間撹拌した。溶媒を減圧留去して1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメート (0.475 g, 72%) を得た。

(d) 1-ベンジル-3-ピペリジンアミン・二塩酸塩の合成

tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメート (0.448 g, 1.54 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (4 ml) を加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、
 5 ジエチルエーテルを加えて固体を析出し、上澄みをデカンテーションして減圧下にて乾燥することにより、1-ベンジル-3-ピペリジンアミン・二塩酸塩 (0.384 g, 95%) を得た。

(e) N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

10 1-ベンジル-3-ピペリジンアミン・二塩酸塩 (0.360 g, 1.37 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、参考例 1 で得た 1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.225 g, 1.39 mmol)、トリエチルアミン (0.57 ml, 4.1 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.222 g, 1.64 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルア
 15 ミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.314 g, 1.64 mmol) を加えて終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1 で溶出) で精製することにより N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カル
 20 ボキサミド (0.384 g, 83%) を得た。

融点: 203~204°C

実施例 139

N-(3-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 138 で得た N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダ
 25 ゾール-5-カルボキサミド (0.357 g, 1.06 mmol) のエタノール (10 ml) 懸濁液に、ギ酸アンモニウム (0.363 g)、10% Pd-C (0.074 g) を加えて、加熱還流して 4 時間攪拌した。溶液をセライト濾過した後、濾液より溶媒を留去することにより固体を得た。得られた固体を酢酸エチルに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-(3-

ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.250 g, 96%) を得た。

融点: 265~266°C

実施例 140

5 N-(1-メチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 139 で得た N-(3-ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.100 g, 0.409 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.101 g, 3.34 mmol) のメタノール (3 ml) 懸濁液に酢酸 (0.12 ml, 2.1 mmol) を加えて 15 分攪拌した後氷冷し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.128 g, 2.04 mmol) を加え、徐々に室温にして終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=100/10/1 で溶出) で精製した。酢酸エチルを加えることにより固体を
15 析出し、懸濁液を攪拌洗浄し、濾取、減圧下にて乾燥することにより N-(1-メチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.0718 g, 68%) を得た。

融点: 228~229°C

実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 141~実施例 1
20 46 の化合物を合成した。ただし、実施例 139 で得た N-(3-ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 141

N-(1-ブチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS: $m/z = 301$ (M+1)

実施例 142

N-[1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 341$ (M+1)

実施例 1 4 3

N- (1-イソプロピルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 287$ (M+1)

5 実施例 1 4 4

N- (1-シクロブチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 299$ (M+1)

実施例 1 4 5

- 10 N- (1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 313$ (M+1)

実施例 1 4 6

- 15 N- (1-シクロヘキシルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 327$ (M+1)

実施例 1 4 7

N- (1-ベンジルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 20 (a) 3-アミノ-2-アゼパノンの合成

- DL-リシン (3.0 g, 20.5 mmol) のキシレン (270 ml) 懸濁液に、室温にてヘキサメチルジシラザン (30 ml)、塩化トリメチルシラン (数滴) を加えた後に、140℃にて48時間反応させた。反応混合物を冷却後、エタノール (600 ml) に注いだ後に、濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに懸濁させた後に、濾過、濃縮を行い、3-アミノ-2-アゼパノン (1.5 g, 60%) を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.08-1.36 (2H, m), 1.51-1.84 (6H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.95-3.96 (1H, m), 7.56 (1H, br s).

(b) 3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノンの合成

3-アミノ-2-アゼパノン (1.46 g, 11.4 mmol) のクロロホルム (44 ml) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (1.75 ml, 12.6 mmol)、および塩化トリフェニルメチル (3.50 g, 12.6 mmol) を加え、
5 室温にて終夜撹拌した。反応混合物を水に注いだ後に、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン (2.93 g, 69%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.98–1.36 (4H, m), 1.48–1.54 (2H, m), 2.63–2.81 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.95–3.96 (1H, m), 7.16–7.49 (15H, m), 7.51–7.52 (1H, m).

(c) 1-ベンジル-3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノンの合成

15 3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン (2.85 g, 7.69 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に、0℃において60%-水素化ナトリウム (462 mg, 11.6 mmol) を加えた後に、室温において30分間撹拌した。次いで、臭化ベンジル (1.0 ml, 8.41 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を室温において3分間かけて滴下し、更にヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (57 mg, 0.15 mmol) を加え、室温にて6時間撹拌した。
20 反応混合物を氷水浴で冷やし、*t*-ブタノール (0.7 ml) と水 (1 ml) を0℃で加えた。更に水に注いだ後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/クロロホルム
25 で溶出) で精製をすることにより、1-ベンジル-3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン (2.22 g, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.05 (1H, m), 1.22–1.44 (4H, m), 1.59–1.65 (2H, m), 2.85–3.02 (2H, m), 3.41–3.45 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)

z), 4.00 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 6.96–6.99 (2H, m), 7.18–7.41 (18H, m).

(d) 1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミンの合成

- 5 1-ベンジル-3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン (425 mg, 0.922 mmol) のテトラヒドロフラン (11 ml) 溶液を、室温にて水素化リチウムアルミニウム (140 mg, 3.69 mmol) のテトラヒドロフラン (22 ml) 懸濁液に滴下し、30分間攪拌した後に、3時間還流させた。反応混合物を冷却後、氷冷下において水 (0.14 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml)、水 (0.14 ml) を加えた。混合物を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製をすることにより、1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミン (319 mg, 78%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.22–1.65 (7H, m), 2.08–2.23 (2H, m), 2.43–2.50 (1H, m), 2.59 (2H, br s), 3.17 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 3.24 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.12–7.27 (14H, m), 7.44 (6H, m).

(e) 1-ベンジル-3-アゼパンアミンの合成

- 20 1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミン (300 mg, 0.672 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、氷冷下においてギ酸 (0.25 ml, 6.63 mmol) を滴下し、氷冷下で3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣をエーテルで希釈し、1N-塩酸で洗浄した。抽出後、水層に1N-水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下において加え塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して1-ベンジル-3-アゼパンアミン (100 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.26–1.60 (5H, m), 1.70–1.74 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J=8.1, 13.0$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J=4.0, 13.0$ Hz), 2.77–2.86 (1

H, m), 3.25 (2H, br), 3.57 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.62 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.18–7.31 (5H, m).

(f) N-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 5 1-ベンジル-3-アゼパンアミンを用いて、実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

MS: $m/z = 349$ (M+1)

実施例148

- 10 N-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例147で得たN-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (494 mg, 1.42 mmol) のエタノール (28 ml) 溶液中に、室温にてギ酸アンモニウム (716 mg, 11.4 mmol)、10%パラジウムカーボン (50%含水物, 100 mg) を加え、

- 15 加熱還流下5時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/アンモニア水=10/1/0.1で溶出) で精製することにより、N-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (267 mg, 73%) を得た。

- 20 MS: $m/z = 259$ (M+1)

実施例99の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例149～実施例154の化合物を合成した。ただし、実施例148で得たN-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例149

- 25 N-(1-メチルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 273$ (M+1)

実施例150

N-(1-ブチルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサ

ミド

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 151

N-(1-イソプロピルアゼパン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カル

5 ボキサミド

MS : $m/z = 301$ (M+1)

実施例 152

N-(1-シクロブチルアゼパン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド

10 MS : $m/z = 313$ (M+1)

実施例 153

N-(1-シクロペンチルアゼパン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド

MS : $m/z = 327$ (M+1)

15 実施例 154

N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアゼパン-3-イル) - 1H-
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 343$ (M+1)

実施例 155

20 N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) -
1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン
オキシムの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (538
25 mg, 2.50 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、室温にて50%-ヒ
ドロキシルアミン水溶液 (182 mg, 2.76 mmol) を加え、室温にて4
時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製することにより、8-ベ
ンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン オキシム (51

6 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.49–1.69 (2H, m), 2.04–2.25 (4H, m), 2.59 (1H, dd, $J=3.3, 14.9$ Hz), 2.98 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.35 (2H, m), 3.65 (2H, s), 7.23–7.41 (6H, m).

(b) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (152 mg, 4.01 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、室温にて8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン オキシム (230 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 懸濁液を滴下し、8時間還流した。反応液を氷水浴で冷却し、水 (0.2 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml)、水 (0.2 ml) の順で加えて攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾液の溶媒を留去することにより、少量の不純物を含む8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミン (246 mg) を得た。

(c) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミンを用い、実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

MS: $m/z = 361$ ($M+1$)

実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例156の化合物を合成した。ただし、実施例155で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例156

N-(8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 271$ ($M+1$)

実施例 45 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 157 の化合物を合成した。

実施例 157

- 5 N-(1-アザビシクロ[2, 2, 2]オクタ-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 271$ ($M+1$)

実施例 158

- trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボ
10 ニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

(a) trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート

- trans-1, 4-ジアミノシクロヘキサン (5.0 g, 43.8
mmol) のクロロホルム (100 ml) 溶液に、室温にて tert-ブチ
15 ルジカーボネート (4.78 g, 21.9 mmol) のクロロホルム (75
ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、塩化メチレン
で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/1で溶
20 出) で精製し、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカル
バメート (2.81 g, 60%) を得た。

(b) trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イ
ルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

- 参考例 1 で得た 1H-インダゾール-5-カルボン酸 (200 mg, 1.23
25 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中に、trans
-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート (317 mg, 1.
48 mmol)、トリエチルアミン (0.172 ml, 1.23 mmol)、1
-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩
(355 mg, 1.85 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (200

mg, 1.48 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を50℃で1時間加温した後、0℃で水を加えた。生じた固体を濾過後、減圧乾燥し *trans-tert*-ブチル-4-[(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメート (435mg, 98%) を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.18-1.44 (6H, m), 1.36 (9H, s), 1.82 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.29 (1H, s).

実施例159

- 10 N-(4-アミノシクロヘキシル)-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例158で得た *trans-tert*-ブチル-4-[(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメート (420mg, 1.17 mmol) にトリフルオロ酢酸 (6.0ml) を加え、室温にて1時間
15 攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、その濃縮残渣にエタノール (10ml) を加え、リパルプ洗浄した。これを濾過後、減圧乾燥し、N-(4-アミノシクロヘキシル)-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (363mg, 83%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.44 (4H, m), 1.96 (4
20 H, m), 3.00 (1H, m), 3.73 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.80 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.30 (1H, s), 13.27 (1H, s).

実施例160

- 25 N-(4-オキソシクロヘキシル)-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド
の合成

(a) *tert*-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメートの合成
トランス-4-アミノシクロヘキサノール (8.06g, 70.0mmol) の
tert-ブタノール懸濁液 (122.5ml) に、室温において水酸化ナトリウム

(2.91 g, 72.8 mmol) の水溶液 (52.5 ml) を加えた後に、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (15.9 g, 72.9 mmol) を加え、室温において終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。懸濁した有機層を濾過後、乾燥し、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.70 g) を白色固体として得た。また、水槽を1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (11.3 g) (併せて 14.0 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H, m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

(b) tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメートの合成

塩化オキサリル (1.7 ml, 19.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、 -60°C でジメチルスルホキシド (2.0 ml, 28.2 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 ml) を10分間かけて滴下し、更に -60°C において10分間攪拌した。次いでtert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.56 g, 11.9 mmol) の塩化メチレン溶液 (140 ml) を35分間かけて滴下し、 -60°C において40分間攪拌した。トリエチルアミン (8.4 ml, 60.3 mmol) を -60°C において加えた後に、室温まで自然に昇温した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメート (2.23 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H,

m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

(c) 4-アミノシクロヘキサノンの合成

tert-ブチル 4-オキソシクロヘキシルカルバメート (1.00 g, 4.69 mmol) の塩化メチレン (47 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (4.3 ml, 55.8 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルとクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、少量の不純物を含む4-アミノシクロヘキサノン (378 mg) を得た。

10 (d) N-(4-オキソシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-アミノシクロヘキサノンを用いて、実施例45の方法に準じて反応を行い、N-(4-オキソシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

15 MS: $m/z = 258 (M+1)$

実施例161

N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例160で得たN-(4-オキソシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.155 mmol) のメタノール (1.2 ml) 溶液に酢酸 (0.096 ml) を添加し、室温で30分間保温した。この溶液に40%メチルアミン水溶液 (60.0 mg, 0.777 mmol) を加え室温でさらに2時間保温した。次にシアノ水素化ほう素ナトリウム (48.7 mg, 0.777 mmol) のメタノール (0.6 ml) 溶液を滴下し、さら
25 に室温で22時間保温撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加えて室温で保温撹拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10/1/0.1で溶出) で精製することにより、N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (低極性側の

異性体) (12.2 mg, 29%) 及びN-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(高極性側の異性体) (28.3 mg, 67%) を得た。

両異性体ともにMS: $m/z = 273$ ($M+1$)。

- 5 実施例9の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例162～実施例170の化合物を合成した。ただし、実施例159で得たtrans-N-(4-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロアセテートを原料に用いた。

実施例162

- 10 trans-N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 287$ ($M+1$)

実施例163

- 15 trans-N-[4-(ブチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 315$ ($M+1$)

実施例164

- 20 trans-N-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 301$ ($M+1$)

実施例165

- 25 trans-N-[4-(シクロブチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 313$ ($M+1$)

実施例166

- trans-N-[4-(シクロペンチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 327$ ($M+1$)

実施例167

trans-N-[4-(シクロヘキシルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341 (M+1)$

実施例 168

5 trans-N-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 343 (M+1)$

実施例 169

10 trans-N-(4-{[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ}シクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 393 (M+1)$

実施例 170

trans-N-(4-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 MS : $m/z = 327 (M+1)$

実施例 161 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 171 ~ 172 の化合物を合成した。

実施例 171

20 N-(4-アゼチジン-1-イルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

(極性の異なる 2 種の異性体)

両異性体ともに MS : $m/z = 299 (M+1)$ 。

実施例 172

25 N-(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

(極性の異なる 2 種の異性体)

両異性体ともに MS : $m/z = 313 (M+1)$ 。

実施例 138 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 173 の化合物を合成した。ただし、4-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } メチ

ル) シクロヘキサンカルボン酸を原料に用いた。

実施例 173

trans-ベンジル {4- [(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} メチルカーバメート

- 5 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 0.92-1.05 (2H, m), 1.25-1.43 (3H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.88 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.68-3.80 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.28-7.40 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.5, 8.10 6 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.24 (1H, br).

実施例 139 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 174 の化合物を合成した。ただし、実施例 173 で得た *trans*-ベンジル {4- [(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} メチルカーバメートを原料に用いた。

実施例 174

trans-N- [4- (アミノメチル)] シクロヘキシル] -1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド

融点 : 259 ~ 261 °C

- 20 実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 175 ~ 実施例 183 の化合物を合成した。ただし、実施例 174 で得た *trans*-N- [4- (アミノメチル) シクロヘキシル] -1*H*-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 175

- 25 *trans*-N- {4- [(ジメチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : *m/z* = 301 (M+1)

実施例 176

trans-N- {4- [(ブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1*H*-

インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 329$ (M+1)

実施例 177

trans-N- {4- [(イソプロピルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -

5 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 178

trans-N- {4- [(シクロブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -

1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 327$ (M+1)

実施例 179

trans-N- {4- [(ジシクロブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 381$ (M+1)

15 実施例 180

trans-N- {4- [(シクロペンチルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ (M+1)

実施例 181

20 trans-N- {4- [(シクロヘキシルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 355$ (M+1)

実施例 182

trans-N- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) メ

25 チル] シクロヘキシル} - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 357$ (M+1)

実施例 183

trans-N- [4- (ピペリジン-1-イルメチル) シクロヘキシル] - 1

H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ ($M+1$)

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 184 ~ 実施例 186 の化合物を合成した。

実施例 184

- 5 trans-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 260$ ($M+1$)

実施例 185

N-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 10 MS : $m/z = 258$ ($M+1$)

実施例 186

メチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

- 15 実施例 187

N-(4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 実施例 186 で得たメチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート (30.0 mg, 0.0951 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に室温で水素化ほう素リチウム (10.0 mg, 0.459 mmol) を添加し、加熱還流下 2 時間保温攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加えて室温で保温攪拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をメタノール (3.0 ml) 中でさらに加熱還流下 1 時間保温攪拌した。濃縮乾固してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロコホルム/メタノール=20/1 で溶出) で精製することにより、N-(4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (23.5 mg, 91%) を得た。
- 25

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 188

tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシルカーバメートの合成

(a) tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートの合成

1, 3-ジアミノシクロヘキサン (15.0 g, 131 mmol) のクロロホルム (300 ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (14.3 g, 65.5 mmol) のクロロホルム (210 ml) 溶液を滴下した後室温で終夜攪拌した。反応終了後、沈殿物を除去した。濾液より溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製することにより tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメート (13.0 g, 収率 92%) を得た。

(b) tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシルカーバメートの合成

実施例 138 (e) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.10 (4H, m), 1.72 (4H, m), 1.94 (1H, m), 3.79 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, s)。

実施例 189

N-(3-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 188 で得た tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシルカーバメート (3.0 g, 8.3 mmol) をジクロロメタン (32 ml) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (30 ml) を滴下した後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、トルエンとエタノールで共沸することによりトリフルオロ酢酸をできるだけ除去した。濃縮残渣を水 (10 ml) に溶かした後、飽和重曹水 (50 ml) を加え室温で2時間

攪拌した後、生成した沈殿を濾取した。濾上物を水洗浄、減圧下乾燥することによりN-（3-アミノシクロヘキシル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド（2.2 g, 収率99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.14 (4H, m), 1.76 (3
5 H, m), 1.96 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.80 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s).

実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例190～193の
10 化合物を合成した。ただし、実施例189で得たN-[3-（アミノメチル）]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例190

N-[3-（ジメチルアミノ）]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 融点：225～226℃

実施例191

N-[3-（イソプロピルアミノ）]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：222～223℃

20 実施例192

N-[3-（ブチルアミノ）]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：216～218℃

実施例193

25 N-[3-（シクロブチルアミノ）]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：247～249℃

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例194の化合物を合成した。

実施例 194

メチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS : $m/z = 302$ (M+1)

- 5 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 195 の化合物を合成した。ただし、実施例 194 で得たメチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

実施例 195

- 10 N- [3- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例 196

N- {3- [(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 15 (a) 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸の合成

- 3-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (1.005 g, 7.02 mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml, 28 mmol)、1,4-ジオキサン (15 ml) 溶液を水浴で冷却し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.25 ml, 14.1 mmol) を加えて終夜攪拌した。溶液を水で希釈してジエチルエーテルで洗浄し、水層に 1N-塩酸を加えて pH 6~7 とした後に、5%-硫酸水素カリウム水溶液を加えて pH 2~3 とした。酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (1.587 g, 93%) を得た。
- 25

(b) tert-ブチル 3- [(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロヘキサンカーバメートの合成

3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (0.502 g, 2.06 mmol) のジクロロメタン (7 ml) 溶液にジベンジ

ルアミン (0.448 g, 2.27 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液、
1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.337 g, 2.49 mmol)、1-エ
チル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.
477 g, 2.49 mmol) を加えて終夜攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈
5 し、5%-硫酸水素カリウム水溶液 (2回)、飽和重曹水 (2回)、飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロ
マトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=20/1で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロ
ヘキサンカーバメート (0.796 g, 91%) を得た。

10 (c) 3-アミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩酸塩の合成

tert-ブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロヘキサンカー
バメート (0.749 g, 1.773 mmol) のテトラヒドロフラン (4.5
ml) 溶液に4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (4.5 ml) を加えて終夜攪
15 拌した。溶媒を減圧留去した後トルエンで置換 (2回) することにより、3-ア
ミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩酸塩 (0.84
8 g, >99%) を得た。

(d) 3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキサンアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.337 g, 8.89 mmol) のテトラヒドロ
20 フラン (5 ml) 懸濁液に3-アミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカル
ボキサミド・一塩酸塩 (0.848 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を
滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.33
ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.66 ml)、水 (1.0 ml) の順
に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液より溶媒を減圧留去し、
25 エタノール (1回)、トルエン (2回) で置換した後、減圧乾燥することにより、
3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキサンアミン (0.550 g, 9
9%) を得た。

(e) N-{3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル}-1H-
インダゾール-5-カルボキサミドの合成

3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキサミン(0.542 g, 1.76 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸(0.285 g, 1.75 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(0.285 g, 2.11 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(0.409 g, 2.13 mmol)を加えて終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル(3回)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製することによりN-{3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキシル}-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(0.605 g, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.52-0.63 (1H, m), 0.75-0.86 (1H, m), 1.13-1.37 (2H, m), 1.69-1.88 (4H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.19 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49 (4H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.30-7.37 (8H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=1.6, 8.7$), 8.17 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).

実施例139の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例197の化合物を合成した。ただし、実施例196で得たN-{3-[(ジベンジルアミノ)メチル]シクロヘキシル}-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例197

N-[3-(アミノメチル)]シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点: 230~231°C

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例198~実施例201の化合物を合成した。

実施例 198

c i s - N - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 5 - カ
ルボキサミド

MS : m / z = 260 (M+1)

5 実施例 199

N - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサ
ミド

MS : m / z = 260 (M+1)

実施例 200

10 N - (2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキサミド

MS : m / z = 258 (M+1)

実施例 201

c i s - エチル 2 - [(1 H - インダゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ]
シクロヘキサンカルボキシレート

15 MS : m / z = 316 (M+1)

実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 202 の化合物を
合成した。ただし、実施例 201 で得た c i s - エチル 2 - [(1 H - インダ
ゾール - 5 - イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレートを原料
に用いた。

20 実施例 202

c i s - N - [2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] - 1 H - インダゾー
ル - 5 - カルボキサミド

MS : m / z = 274 (M+1)

25 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 203 の化合物を
成した。

実施例 203

t r a n s - エチル 2 - [(1 H - インダゾール - 5 - イルカルボニル) アミ
ノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS : m / z = 316 (M+1)

実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 204 の化合物を合成した。ただし、実施例 203 で得た *trans*-エチル 2-[(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート を原料に用いた。

5 実施例 204

trans-N-[2-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

10 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 205 の化合物を合成した。

実施例 205

メチル 1-[(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

15 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 206 の化合物を合成した。ただし、実施例 205 で得たメチル 1-[(1*H*-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

実施例 206

20 N-[1-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 207

25 N-(1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-イル)-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸の合成

メチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキシレート (2.00 g, 8.57 mmol) をメタノール (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶媒に溶解した後 2*N*水酸化リチウム水溶液 (8.6 ml,

17. 2 mmol) を加え 20 分間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷冷し硫酸水素カリウム水溶液により酸性溶液にし、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層を濃縮しリパルプ洗浄 (酢酸エチル/ヘキサン) を行い、乾燥することで 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (1.83 g, 97.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.56 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27 (5H, m), 12.61 (1H, s).

10 (b) tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニルカルバメートの合成

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (1.00 g, 4.56 mmol) を tert-ブチルアルコール (6 ml) に溶かし、トリエチルアミン 0.76 ml, 5.5 mmol) を加えた後ジフェニルホスホリルアジド (1.38 g, 5.02 mmol) を tert-ブチルアルコール (4 ml) に溶かした物を加え二時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮しトルエンで共沸することにより tert-ブチルアルコールをできるだけ除去した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンで溶出) で精製することにより tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニルカルバメート (480 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.34 (9H, s), 2.23 (1H, dd, $J=5.7, 16.8\text{ Hz}$), 2.61 (1H, dd, $J=8.6, 16.8\text{ Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=5.7, 9.9\text{ Hz}$), 3.43 (1H, dd, $J=8.6, 9.9\text{ Hz}$), 4.03 (1H, m), 4.36 (2H, s), 7.30 (6H, m).

(c) 4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジノン・塩酸塩の合成

tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニルカルバメート (480 mg, 1.65 mmol) をテトラヒドロフラン (6 ml) に溶かし、4N-塩化水素/ジオキサン (6.0 ml, 24 mmol) を加えた後、室温で

終夜攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテル (35 ml) を加えたのち 30 分間室温で攪拌し沈殿を濾取した。ジエチルエーテルで沈殿を洗浄し、乾燥することで 4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジノン・塩酸塩 (380 mg, 99%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.23 (1H, dd, $J=4.0, 17.2\text{ Hz}$),
 2.76 (1H, dd, $J=8.6, 17.2\text{ Hz}$), 3.22 (1H, dd, $J=4.0, 10.8\text{ Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=7.7, 10.8\text{ Hz}$),
 3.89 (1H, bs), 4.30 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$),
 10 4.45 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 7.30 (5H, m), 8.32 (2H, bs).

(d) N-(1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジン・塩酸塩を用いて、実施例 45 の
 15 方法に準じて反応を行ない、N-(1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.74 (1H, dd, $J=8.6, 16.8\text{ Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=5.7, 10.2\text{ Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=7.3, 10.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, bs),
 20 4.36 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.55 (1H, m), 7.28 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.5, 8.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 13.26 (1H, s).

- 25 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 208～実施例 233 の化合物を合成した。

実施例 208

N-(2-オキソアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ ($M+1$)

実施例 209

N-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 202$ ($M+1$)

5 実施例 210

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 216$ ($M+1$)

実施例 211

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 230$ ($M+1$)

実施例 212

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.14–1.34 (5H, m), 1.59–1.81 (5H, m), 3.77 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$), 8.16–8.18 (2H, m), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, br s).

実施例 213

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 258$ ($M+1$)

実施例 214

N-シクロオクチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 272$ ($M+1$)

実施例 215

25 N-(1-アダマンチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 296$ ($M+1$)

実施例 216

N-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.08 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),

7. 3 5 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7. 6 3 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 7 9 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7. 9 4 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 2 6 (1H, s), 8. 4 7 (1H, s), 10. 2 6 (1H, s), 13. 3 4 (1H, br s).

5 実施例 2 1 7

N-(2-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
MS: $m/z = 252$ ($M+1$)

実施例 2 1 8

N-(3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: $m/z = 252$ ($M+1$)

実施例 2 1 9

N-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 252$ ($M+1$)

実施例 2 2 0

15 N-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 228$ ($M+1$)

実施例 2 2 1

N-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20

MS: $m/z = 247$ ($M+1$)

実施例 2 2 2

N-ベンジル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 252$ ($M+1$)

25 実施例 2 2 3

N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 320$ ($M+1$)

実施例 2 2 4

N- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 320 (M+1)$

実施例 2 2 5

5 N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 320 (M+1)$

実施例 2 2 6

10 N- [2- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 336 (M+1)$

実施例 2 2 7

N- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 MS : $m/z = 336 (M+1)$

実施例 2 2 8

N- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 336 (M+1)$

20 実施例 2 2 9

N- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 295 (M+1)$

実施例 2 3 0

25 N- [4- (アミノスルホニル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 331 (M+1)$

実施例 2 3 1

N- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボ

キサミド

MS : $m/z = 330$ (M+1)

実施例 232

N-(4-ニトロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 297$ (M+1)

実施例 233

メチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル } ベンゾエート

MS : $m/z = 310$ (M+1)

10 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 234 の化合物を合成した。ただし、実施例 233 で得たメチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル } ベンゾエートを原料に用いた。

実施例 234

N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボ

15 キサミド

MS : $m/z = 282$ (M+1)

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 235 ~ 実施例 249 の化合物を合成した。

実施例 235

20 N-(4-tert-ブチルベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 308$ (M+1)

実施例 236

N-(2,3-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミ

25 ド

MS : $m/z = 312$ (M+1)

実施例 237

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312 (M+1)$

実施例 238

N- (2, 5-ジメトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 312 (M+1)$

実施例 239

N- (2, 6-ジメトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312 (M+1)$

10 実施例 240

N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312 (M+1)$

実施例 241

15 N- (3, 5-ジメトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312 (M+1)$

実施例 242

20 N- (2, 3-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 243

N- (2, 4-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 244

N- (2, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 2 4 5

N- (2, 6-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

5 実施例 2 4 6

N- (3, 4-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 2 4 7

10 N- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 2 4 8

15 N- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 294 (M+1)$

実施例 2 4 9

N- (2-フェニルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 266 (M+1)$

20 実施例 2 5 0

N- (ピペリジン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ピペリジン-1カルボキシレートの合成

25 実施例 4 5 の方法に準じて反応を行ない、tert-ブチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ピペリジン-1カルボキシレートを得た。

MS : $m/z = 359 (M+1)$

(b) N- (ピペリジン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド・塩酸塩の合成

- tert-ブチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ピペリジン-1カルボキシレート (36.0mg, 0.100mmol) の1, 4-ジオキサン (0.4ml) -酢酸 (0.7ml) 混合溶液
5 に室温で4N-塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.200mg, 0.800mmol) を添加し、室温にて3時間保温撹拌した。反応液にトルエンを加えて室温で保温撹拌した後、生じたスラリーをろ取し、減圧乾燥して得られた粗生成物残渣をメタノール (3.0ml) 中でさらに加熱還流下1時間保温撹拌した。濃縮乾固してN- (ピペリジン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-5-
10 カルボキサミド・塩酸塩 (29.8mg, 100%) を得た。

MS : $m/z = 259$ (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例251～実施例270の化合物を合成した。

実施例251

- 15 N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 260$ (M+1)

実施例252

1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS : $m/z = 162$ (M+1)

実施例253

N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 176$ (M+1)

実施例254

- 25 N-プロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 204$ (M+1)

実施例255

N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 244$ (M+1)

実施例 256

N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 258$ (M+1)

実施例 257

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 204$ (M+1)

実施例 258

10 N-(tert-ブチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 218$ (M+1)

実施例 259

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 MS : $m/z = 234$ (M+1)

実施例 260

N-イソペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.98 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.51-1.58 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 3.

20 49-3.56 (2H, m), 6.11 (1H, br s), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例 261

N-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 220$ (M+1)

実施例 262

N-(3-メトキシプロピル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 234$ (M+1)

実施例 263

N- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 206$ (M+1)

実施例 264

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 233$ (M+1)

実施例 265

N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 247$ (M+1)

実施例 266

N- [2- (ジメチルアミノ) -1-メチルエチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 247$ (M+1)

15 実施例 267

N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 259$ (M+1)

実施例 268

20 N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ (M+1)

実施例 269

N- (2-モルフォリン-4-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 275$ (M+1)

実施例 270

N- [2- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 364$ (M+1)

- 実施例 148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 271の化合物を合成した。ただし、実施例 270で得たN-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 271

N-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ (M+1)

- 10 実施例 45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 272の化合物を合成した。

実施例 272

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 15 MS : $m/z = 363$ (M+1)

実施例 148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 273の化合物を合成した。ただし、実施例 272で得たN-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

- 20 実施例 273

N-(2-ピペリジン-4-イルエチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ (M+1)

- 25 実施例 45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 274～実施例 275の化合物を合成した。

実施例 274

N,N-ジメチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 190$ (M+1)

実施例 275

N, N-ジプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 246$ ($M+1$)

実施例 276

N-(1-フェニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 5 ドの合成

参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸(40.0mg, 0.247mmol)のジクロロメタン(2.5ml)溶液に二塩化オキサリル(38.7 μ l, 0.444mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(約1 μ l)を加え室温で0.5時間、さらに加熱還流下2時間保温攪拌した。反応液を濃縮乾固して得られた残渣をテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液として、1-フェニルシクロヘキシルアミン(130mg, 0.742mmol)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液に滴下し、室温で18時間保温攪拌した。反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1~30/1で溶出)で精製し、N-(1-フェニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(62mg, 78%)を得た。

15 MS : $m/z = 320$ ($M+1$)

実施例276の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例277~実施例
20 316の化合物を合成した。

実施例 277

1, 3-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサン

MS : $m/z = 403$ ($M+1$)

25 実施例 278

c i s -N-(2-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 259$ ($M+1$)

実施例 279

trans-N-(2-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 259 (M+1)$

実施例 280

- 5 N-(1-エチニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268 (M+1)$

実施例 281

N-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 10 MS : $m/z = 268 (M+1)$

実施例 282

N-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268 (M+1)$

実施例 283

- 15 N-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268 (M+1)$

実施例 284

N-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS : $m/z = 281 (M+1)$

実施例 285

N-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281 (M+1)$

- 25 実施例 286

N-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256 (M+1)$

実施例 287

N-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256 (M+1)$

実施例 288

N-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256 (M+1)$

5 実施例 289

N-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 239 (M+1)$

実施例 290

N-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 239 (M+1)$

実施例 291

N-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 239 (M+1)$

実施例 292

15 N-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

S : $m/z = 240 (M+1)$

実施例 293

N-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 229 (M+1)$

実施例 294

N-(1H-テトラアゾール-5-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 230 (M+1)$

25 実施例 295

N-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 245 (M+1)$

実施例 296

N- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 246$ (M+1)

実施例 297

5 N- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 278$ (M+1)

実施例 298

10 N- (1H-インダゾール-5-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 278$ (M+1)

実施例 299

N- (2-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 266$ (M+1)

15 実施例 300

N- (3-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 266$ (M+1)

実施例 301

N- (4-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 266$ (M+1)

実施例 302

N- (2-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 282$ (M+1)

実施例 303

25 N- (3-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 282$ (M+1)

実施例 304

N- (4-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 282$ (M+1)

実施例 305

N- (2-フルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

実施例 306

5 N- (3-フルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

実施例 307

N- (4-フルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

10 実施例 308

N- [4- (アミノメチル) ベンジル] - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281$ (M+1)

実施例 309

15 N- [3- (アミノメチル) ベンジル] - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281$ (M+1)

実施例 310

20 1, 4-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノメチル] ベンゼン

MS : $m/z = 425$ (M+1)

実施例 311

1, 3-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノメチル] ベンゼン

25 MS : $m/z = 425$ (M+1)

実施例 312

N- (ピリジン-2-イルメチル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 313

N-（ピリジン-3-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 3 1 4

N-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
5 MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 3 1 5

N-（2-フリルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
MS : $m/z = 242$ (M+1)

実施例 3 1 6

10 N-（チエン-2-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
MS : $m/z = 258$ (M+1)

実施例 3 1 7

N-（1H-インダゾール-5-イル）ピペリジン-4-スルホンアミドの合成
(a) ベンジル 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボキシレートの合成

15 4-ブロモピペリジン・臭化水素酸塩（3.0 g, 12.2 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、室温にて1- { [（ベンジルオキシ）カルボニル] オキシ } -2, 5-ピロリジンジオン（3.20 g, 12.9 mmol）、N-メチルホルムホリン（1.62 ml, 14.7 mmol）、4-N, N-ジメチルアミノピリジン（30 mg）を加え、室温にて16時間攪拌した。
20 た。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出）で精製し、ベンジル 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボキシレート（3.58 g, 98%）を得た。

25 (b) ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ピペリジンカルボキシレートの合成

ベンジル 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボキシレート（3.5 g, 11.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（25 ml）溶液に、室温にてチオ硫酸カリウム（1.47 g, 12.9 mmol）を加え、室温にて16時間、

さらに60℃にて3時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1で溶出）で精製し、ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ピペリジンカルボキシレート（2.61g, 76%）を得た。

(c) ベンジル 4-（クロロスルホニル）-1-ピペリジンカルボキシレートの合成

ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ピペリジンカルボキシレート（1.45g, 4.94mmol）の塩化メチレン（10ml）と水（40ml）の混合溶液中に、0℃にて塩素ガスを混入させながら4時間攪拌した。有機層を分離した後に、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、ベンジル 4-（クロロスルホニル）-1-ピペリジンカルボキシレート（1.58g, 100%）を得た。

(d) 5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

5-ニトロインダゾール（20.0g, 123mmol）の塩化メチレン（400ml）溶液に、室温にて3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン（16.8ml, 184mmol）、p-トルエンスルホン酸（4.22g, 24.5mmol）を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1で溶出）で精製し、5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（26.6g, 88%）を得た。

(e) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（3.69g, 14.9mmol）の酢酸エチル（50ml）とエタノール（50ml）の混合溶液に、10%Pd-C（300mg）を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残

渣を、酢酸エチルに懸濁させた後、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (1.79 g, 55%) を得た。

(f) ベンジル 4- { [(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレートの合成

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (1.04 g, 4.79 mmol) とベンジル 4- (クロロスルホニル) -1-ピペリジンカルボキシレート (1.5 g, 4.74 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.789 ml, 5.69 mmol) を加え、0℃にて30分間、室温にて15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製し、ベンジル 4- { [(1-テ
15 トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (1.32 g, 56%) を得た。

(g) ベンジル 4- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20 ベンジル 4- { [(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (500 mg, 1.00 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
25 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1で溶出) で精製し、ベンジル 4- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (317 mg, 76%) を得た。

(h) N- (1H-インダゾール-5-イル) ピペリジン-4-スルホンアミ

ドの合成

ベンジル 4-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)スルホニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (250mg, 0.603mmol) のエタノール (15ml) 溶液に、室温にてギ酸アンモニウム (250mg)、10%-Pd/C (50mg) を加え、1時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1H-インダゾール-5-イル)ピペリジン-4-スルホンアミド (116mg, 69%) を得た。

10 融点: 120~123℃

実施例 318

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドの合成

60%-水素化ナトリウム (147mg, 3.67mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液に、室温にてN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (1.0g, 3.49mmol) を加えて、30分間攪拌した後に、ヨウ化メチル (0.239ml, 3.84mmol) を加えて、5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1で溶出) で精製し、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (731mg, 70%) を得た。

25 (b) 1-ベンジル-N-メチルピペリジン-4-アミンの合成

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (720mg, 2.40mmol) のメタノール (14ml) と水 (2ml) の混合溶液に、室温にて炭酸カリウム (662mg, 4.79mmol) を加えて、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後

に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧留去してして、1-ベンジル-N-メチルピペリジン-4-アミン (629 mg, 100%) を得た。

(c) N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-イン

5 ダゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸 (281 mg, 1.73 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液中に、1-ベンジル-N-メチルピペリジン-4-アミン (390 mg, 1.91 mmol)、トリエチルアミン (0.29 ml, 2.08 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (499 mg, 2.60 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (281 mg, 2.08 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル→クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、N-(1-ベン

15 ジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (502 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.61 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.83 (5H, m), 3.39 (2H, s), 7.29 (6

20 H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 8.12 (1H, s), 13.22 (1H, s).

実施例319

N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

25 実施例318で得たN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (435.1 mg, 1.25 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温にてギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-Pd/C (80 mg) を加え、2時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（クロロホルム／メタノール（１％－アンモニア水）で溶出）で精製し、*N*－メチル－*N*－ピペリジン－４－イル－１*H*－インダゾール－５－カルボキサミド（２４７ｍｇ，７７％）を得た。

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ； １．６１（４H，m）， ２．１２
 5 （２H，m）， ２．９２（３H，s）， ３．３２（２H，m）， ３．３２
 （１H，m）， ７．３３（１H，d，J＝８．５Hz）， ７．５４（１H，d，
 J＝８．５Hz）， ７．７８（１H，s）， ８．１３（１H，s）， １３．
 ２３（１H，s）．

実施例３２０

10 ４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１*H*－インダゾールの合成

（a） ３－（アセチルアミノ）－２－メチルフェニル アセテートの合成
 窒素雰囲気下、室温において３－ニトロ－*O*－クレゾール（１０．０g，６５．
 3mmol）のメタノール（２００ml）溶液に、１０％Pd－C（１．０g）
 を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を
 15 減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチルに溶解させた後、無水酢酸（１０．０
 ml，１７０mmol）、ピリジン（１０．６ml，１３１mmol）を加え、
 ２時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮した後に、ヘキサンを加え、懸濁液
 を濾過し、減圧下にて乾燥させることにより、３－（アセチルアミノ）－２－メ
 チルフェニル アセテート（１２．７g，９４％）を得た。

20 ¹H-NMR（DMSO-d₆）δ； １．９６（３H，s）， ２．０４（３
 H，s）， ２．２９（３H，s）， ６．８９（１H，d，J＝８．０Hz），
 ７．１６（１H，dd，J＝８．０，８．０Hz）， ７．２８（１H，d，J
 ＝８．０Hz）， ９．３９（１H，s）．

（b） １*H*－インダゾール－４－オールの合成

25 ３－（アセチルアミノ）－２－メチルフェニル アセテート（１２．０g，５
 ７．９mmol）の酢酸エチル（１２０ml）溶液に、室温にて無水酢酸（１６．
 4ml，１７４mmol）、テトラブチルアンモニウムブロマイド（９３３mg，
 ２．９０mmol）、酢酸カリウム（１１．４g，１１６mmol）、亜硝酸イ
 ソアミル（１１．７ml，８６．９mmol）を加え、７時間還流した。反応液

- を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製した。続いて、メタノール（50 ml）に溶解し、室温にて2 N-水酸化ナトリウム溶液（47.9 ml）を加えて、1時間
- 5 攪拌した。メタノールを減圧留去して得られた水溶液に塩酸を滴下することで $\text{pH} = 4 \sim 5$ に調製した後に、酢酸で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、1 H-インダゾール-4-オール（3.62 g, 47%）を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 6.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 8.01 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.85 (1H, br s).
- (c) 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1 H-インダゾールの合成
- 15 1 H-インダゾール-4-オール (200 mg, 1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃にて *tert*-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg, 1.49 mmol)、トリフェニルホスフィン (430 mg, 1.64 mmol)、40%-ジベンジルアゾジカルボキシレイト-ジクロロメタン溶液 (0.855 ml, 1.79
- 20 mmol) を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム (30 ml) に溶解し、1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) で洗浄した。再び、クロロホルム (30 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製した。得
- 25 られた混合物をメタノール (2 ml) に溶解し、室温にて4 N-塩酸-ジオキサン (2 ml) を加えた。2時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、これに2 M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し $\text{pH} = 10$ とした。この混合溶液を減圧濃縮乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1→クロロホルム／メタノール／（1%-

NH₃ a q) = 10/1 で溶出) で精製し、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール (103 mg, 32%) を得た。

融点: 162~165℃

実施例 321

5 4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール

(a) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート
の合成

3-ヒドロキシピペリジン (3.0 g, 29.7 mmol) のジクロロメタン
(30 ml) 溶液に、室温にてジ-tert-ブチルジカーボネート (5.83
10 g, 26.7 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を加え、15時間攪
拌した。

反応液を濃縮した後に、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和
食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去
15 して得られた残渣をヘキサンを加えて結晶化し、濾過・乾燥して、tert-ブ
チル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート (5.17 g, 87
%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.46 (9H, s), 1.99 (2H,
m), 3.34-3.49 (4H, m), 4.45 (1H, m).

20 (b) 4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレートを用い
て、実施例 320 の方法に準じて反応を行ない、4-(ピペリジン-3-イルオ
キシ)-1H-インダゾールを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.67 (1H, m), 1.94 (3
25 H, m), 3.08 (2H, m), 3.27 (2H, m), 4.88 (1
H, m), 6.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J
=8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 8.1
9 (1H, s), 8.73 (1H, br s.), 13.06 (1H, s).

実施例 322

4- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 1-ベンジル-4-アゼパノンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、-15℃にてN-メチル-N-ニトロソウレタン (1.39 ml, 10.8 mmol) を-5℃以下を保つように30分間かけて滴下した。この間に、酸化バリウム (65 mg, 0.423 mmol) を少量ずつ加えた。-15℃にて終夜攪拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン (662 mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.73 (4H, s), 3.65 (2H, s), 7.25 (5H, m).

(b) 1-ベンジル-4-アゼパノールの合成

水素化リチウムアルミニウム (57 mg, 1.50 mmol) のジエチルエーテル (5 ml) 懸濁液に、0℃にて1-ベンジル-4-アゼパノン (610 mg, 3.00 mmol) のジエチルエーテル (8 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に、水 (0.057 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.114 ml)、水 (0.171 ml) を加えた後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1、クロロホルム/メタノール=30/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノール (516 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.52-1.81 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.67 (2H, m), 4.08 (1H, m), 7.28 (5H, m).

(c) tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート

合成

- 1-ベンジル-4-アゼパノール (450 mg, 2.19 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (900 mg)、10% Pd-C (200 mg) を加え、1時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、室温にて *tert*-ブチルジカーボネート (0.504 ml, 2.19 mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、*tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (333 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50–1.92 (6H, m), 2.39 (1H, s), 3.11–3.42 (4H, m), 3.77 (1H, m).

(d) 4-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

- tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートを用いて、実施例320の方法に準じて反応を行ない、4-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを得た。

融点: 187~188°C

実施例323

- 20 *trans*-4-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘキサナムミンの合成

(a) *trans*-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

- 4-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩 (1.0 g, 6.59 mmol) の水 (15 ml) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (1.64 g, 11.9 mmol)、N-カルボエトキシフタルイミド (1.59 g, 7.25 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液を濾過して得られた濾物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、*trans*-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

(823mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.27 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.11 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.94 (1H, m),

5 4.63 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.83 (4H, m).

(b) *cis*-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートの合成

trans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオン (359mg, 1.46mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、0℃にて *p*-ニトロ安息香酸 (245mg, 1.46mmol)、トリフェニルホスフィン (422mg, 1.61mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (0.73ml, 1.61mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、60℃にてエタノール (10ml) とジイソプロピルエーテル (10ml) の混合溶液に溶解後、放冷し、生じた結晶を減圧濾過し、
15 *cis*-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (427mg, 74%) を得た。(427mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.54 (2H, m), 4.18 (1H, m), 5.23 (1H, m),
20 7.85 (4H, m), 8.31 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.40 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(c) *cis*-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオンの合成
25

cis-4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (2.0g, 5.07mmol) のメタノール (40ml) とテトラヒドロフラン (40ml) の混合懸濁液に、0℃にて28%-ナトリウムメトキシド (1.04ml, 5.07

mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3.5時間攪拌した。反応液に0.5M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH=4とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製し、cis-2-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（932mg, 75%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.42 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=2.2Hz), 7.82 (4H, m).

(d) trans-4-（1H-インダゾール-4-イルオキシ）-シクロヘキサンアミンの合成

実施例320(b)で得た1H-インダゾール-4-オール（131mg, 0.977mmol）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0℃にてcis-2-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（215mg, 0.879mmol）、トリフェニルホスフィン（283mg, 1.07mmol）、40%-ジベンジルアゾジカルボキシレイト-ジクロロメタン溶液（0.672ml, 1.17mmol）を滴下、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム（50ml）に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液（20ml）で洗浄した。再び、クロロホルム（20ml）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルで溶出）で精製した。得られた混合物に、室温にて30%-メチルアミン/エタノール（2ml）を加え、15分後還流した。4時間後、反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1→クロロホルム/メタノール/（1%-アンモニア水溶液）=10/1で溶出）で精製し、trans-4-（1H-インダゾール-4-イルオキシ）-シクロヘキサンアミン（11mg,

5. 6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 22 (2H, m), 1. 48 (2H, m), 1. 69 (2H, br s), 1. 78 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 65 (1H, m), 4. 43 (1H, m), 6. 56 (1H, d, $J=7. 5\text{ Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=7. 5\text{ Hz}$), 7. 20 (1H, dd, $J=7. 5, 7. 5\text{ Hz}$), 7. 94 (1H, s), 12. 97 (1H, s).

実施例323の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例324～実施例325の化合物を合成した。

10 実施例324

c i s - 4 - (1H-インダゾール-4-イルオキシ) - シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 44-1. 65 (8H, m), 1. 94 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 4. 65 (1H, m), 6. 55 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 7. 20 (1H, dd, $J=7. 8, 7. 8\text{ Hz}$), 8. 00 (1H, s), 12. 97 (1H, s).

実施例325

c i s - 3 - (1H-インダゾール-4-イルオキシ) - シクロヘキサンアミン
の合成

20 融点: 166~168℃

実施例326

t r a n s - 3 - (1H-インダゾール-4-イルオキシ) - シクロヘキサンアミン
の合成

(a) 2 - (2-シクロヘキセン-1-イル) - 1H-イソインドール-1,
25 3 (2H) - ジオンの合成

シクロヘキセノール (4. 5 g, 45. 9 mmol) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、0℃にてフタルイミド (7. 08 g, 48. 1 mmol)、トリフェニルホスフィン (13. 2 g, 50. 4 mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (23. 3 ml, 51. 4 mmol) を

加え、0℃にて30分間、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1で溶出）で精製し、2-（2-シクロヘキセン-1-イル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（3.36g, 32%）を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.73 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.16 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.58 (1H, m), 5.94 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.81 (2H, m).

(b) (2S, 6R, 12bS, 13S)-13-ブロモ-12b-プロピル
10 -3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-2,6-メタノ[2,3-a]イソインドール-8(12bH)-オンの合成

2-（2-シクロヘキセン-1-イル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（3.0g, 13.2mmol）のクロロホルム（90ml）溶液に、室温にてエタノール（3ml）、N-ブロモコハク酸イミド（2.94g,
15 16.5mmol）を加え、14時間攪拌した。反応液に、1M-チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1で溶出）で精製し、（2S, 6R, 12bS, 13S）-13-ブロモ-12b-プロピル-3,4,5,6-テトラヒ
20 ロー-2H-2,6-メタノ[2,3-a]イソインドール-8(12bH)-オン（3.60g, 77%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.14 (3H, t, J=7.1Hz),
1.34 (1H, m), 1.68 (2H, m), 2.11 (2H, m),
2.54 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.38 (1H, m),
25 4.37 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.57 (1H, m),
7.56 (3H, m), 7.76 (1H, m).

(c) 2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオンの合成

(2S, 6R, 12bS, 13S)-13-ブロモ-12b-プロピル-3,

4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-2, 6-メタノ [2, 3-a] イソインドール-8 (12bH) -オン (3.56 g, 10.1 mmol) のメタノール (70 ml) 溶液に、室温にて2N-塩酸水溶液 (18 ml) を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。有機層
5 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで晶析し、2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (2.19 g, 67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.51 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.52 (1H, s), 3.76 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J=9.5, 11.2 Hz), 7.76 (2H, m), 7.86 (2H, m).

(d) cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

15 2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブロモ-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (2.0 g, 6.17 mmol) のトルエン (40 ml) とメタノール (4 ml) の混合溶液に、室温にて水素化トリブチルスズ (1.99 ml, 7.40 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (8 mg) を加え、3時間還流した。更に水素化
20 トリブチルスズ (1.99 ml, 7.40 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (8 mg) を加え、1時間還流した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.33 g, 88%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.37 (2H, m), 1.51 (1H, d, J=5.3 Hz), 1.71 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.04-2.32 (4H, m), 3.69 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.80 (2H, m).

(e) trans-3-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘ

キササンアミンの合成

cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-インダノール-1,3(2*H*)-ジオンを用いて、実施例323(d)の方法に準じて反応を行ない、*trans*-3-(1*H*-インダノール-4-イルオキシ)-シクロヘキサミンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.14 (1*H*, m), 1.32-1.58 (3*H*, m), 1.71 (1*H*, m), 1.81 (1*H*, m), 1.91 (1*H*, m), 2.15 (1*H*, m), 3.19 (1*H*, m), 4.78 (1*H*, m), 6.37 (1*H*, d, J=7.7 Hz), 6.95 (1*H*, d, J=7.7 Hz), 7.12 (1*H*, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 8.05 (1*H*, s).

実施例327

trans-3-(1*H*-インダノール-4-イルオキシ)-シクロヘキサミン・塩酸塩の合成

実施例326で得た *trans*-3-(1*H*-インダノール-4-イルオキシ)-シクロヘキサミン (163.1 mg, 0.705 mmol) のエタノール (3 ml) 溶液に、室温にて1*M*-塩酸/ジエチルエーテル (0.776 ml, 0.776 mmol) を加えた。1時間後、この溶液を減圧濃縮し得られたオイルにアセトニトリルを加えることで結晶化させ濾過後、減圧乾燥し、*trans*-3-(1*H*-インダノール-4-イルオキシ)-シクロヘキサミン・塩酸塩 (166 mg, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.39-1.56 (2*H*, m), 1.71 (3*H*, m), 1.96 (2*H*, m), 2.26 (1*H*, m), 3.39 (1*H*, m), 5.01 (1*H*, m), 6.59 (1*H*, d, J=8.2 Hz), 7.08 (1*H*, d, J=8.2 Hz), 7.23 (1*H*, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.92 (3*H*, br s.), 8.05 (1*H*, s), 13.03 (1*H*, s).

実施例328

5-[(4-メチルペンチル) オキシ]-1*H*-インダノールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、1-ブロモ-4-メチルペンタン(0.109ml, 0.745 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(28mg, 0.1 mmol)、炭酸カリウム(103mg, 0.745 mmol)を加え、60℃に加温した。9時間後、水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-[(4-メチルペンチル)オキシ]-1H-インダゾール(60mg, 37%)を得た。

10 融点: 124~126℃

実施例328の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例329~実施例330の化合物を合成した。

実施例329

5-(イソペンチルオキシ)-1H-インダゾール

15 融点: 139~140℃

実施例330

5-イソブチルオキシ-1H-インダゾール

融点: 151~153℃

実施例331

20 5-(ベンジルオキシ)-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、ベンジルブロミド(0.089ml, 0.745 mmol)、炭酸カリウム(103mg, 0.745 mmol)を加え、40℃に加温した。2時間後、水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-(ベンジルオキシ)-1H-インダゾール(63mg, 38%)を得た。

融点: 179~181℃

実施例 3 3 2

5- (ピペリジン-4-イルメトキシ) -1H-インダゾール・二塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

- 5 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g, 4.36 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、0℃にて1M-ボラン/テトラヒドロフラン溶液 (4.36 ml, 4.36 mmol) を滴下し、1時間後室温に昇温した。さらに6時間後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水 (100 ml) に移し、酢酸エチル (50 ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、tert-ブチル 4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (715 mg, 76%) を得た。

- (b) tert-ブチル 4- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

- tert-ブチル 4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg, 0.929 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.155 ml, 1.11 mmol) 、メタンスルホニルクロライド (0.075 ml, 0.975 mmol) を加えた。2時間後、水 (20 ml) に移し0.5M-硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とし、クロロホルム (20 ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (125 mg, 0.929 mmol) 、炭酸カリウム (128 mg, 0.929 mmol) 、臭化テトラブチルアンモニウム (34 mg, 0.0929 mmol) を加え、60℃に加温した。1時間後、80℃に昇温した。さらに5時間後、1M-水酸化ナトリウム水溶液を加え、水 (30 ml) に移しクロロホルム (20 ml×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢

酸エチルで溶出)で精製し、tert-ブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg, 29%)を得た。

(c) 5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸

5 塩の合成

tert-ブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (81.2 mg, 0.245 mmol) に 4N-塩酸-ジオキサン (1 ml) を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノール (0.5 ml) に溶解し、ジエチルエーテル (10 ml) で晶析した。

- 10 これを濾過後、減圧乾燥し 5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸塩 (71 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.48 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.51 (1H, br), 8.82 (1H, br) .

実施例 3 3 3

5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダゾールの合成

- 20 参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (60 mg, 0.447 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (68 mg, 0.492 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (17 mg, 0.0447 mmol)、フェネチルブロミド (0.061 ml, 0.447 mmol) を加え 60°C に加温した。7時間後、反応混合液にクロロホルム (3 ml)、1M-水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え攪拌した。水層を除去後、有機層に水 (3 ml) を加え攪拌した。水層を除去後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダゾール (8.4 mg, 8%) を得た。

MS : $m/z = 239$ (M+1)

実施例 333 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 334～実施例 350 の化合物を合成した。

実施例 334

- 5 5- (シクロプロピルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 189$ (M+1)

実施例 335

5- (シクロブチルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 203$ (M+1)

- 10 実施例 336

5- (シクロヘキシルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 231$ (M+1)

実施例 337

エチル (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アセテート

- 15 MS : $m/z = 221$ (M+1)

実施例 338

5- (2-メトキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 193$ (M+1)

実施例 339

- 20 5- (2-フェノキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 255$ (M+1)

実施例 340

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エタノール

MS : $m/z = 179$ (M+1)

- 25 実施例 341

5- (ピリジン-2-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 226$ (M+1)

実施例 342

5- (ピリジン-3-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 226$ ($M+1$)

実施例 3 4 3

5 - (ピリジン-4-イルメトキシ) - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 226$ ($M+1$)

5 実施例 3 4 4

2 - [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]キノリン

MS : $m/z = 276$ ($M+1$)

実施例 3 4 5

5 - [2 - (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] - 1H-インダゾール

10 MS : $m/z = 228$ ($M+1$)

実施例 3 4 6

2 - [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

MS : $m/z = 250$ ($M+1$)

実施例 3 4 7

15 3 - [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

融点 : 158 ~ 161 °C

実施例 3 4 8

4 - [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

MS : $m/z = 250$ ($M+1$)

20 実施例 3 4 9

2 - [2 - (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオン

MS : $m/z = 308$ ($M+1$)

実施例 3 5 0

25 2 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメトキシ) - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 233$ ($M+1$)

実施例 3 5 1

5 - (シクロヘキシルオキシ) - 1H-インダゾールの合成

参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (200mg, 1.49

mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液に、0℃にてシクロヘキサノール (0.315 ml, 2.98 mmol)、トリフェニルホスフィン (442 mg, 1.64 mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト (534 mg, 1.17 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を
5 減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5- (シクロヘキシルオキシ) -1H-インダゾール (140 mg, 43%) を得た。

10 融点: 144~146℃

実施例 352

5- (2-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 2.24 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、2-ブロモニトロベンゼン (497 mg, 2.46 mmol)、炭酸カリウム (402 mg, 2.91 mmol) を加え、120℃に加熱した。6時間後、水 (20 ml) に
15 移し酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5- (2-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾール (57 mg, 10%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.04 (2H, m), 13.18 (1H, s).

25 実施例 353

5- (シクロペンチルオキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (100 mg, 0.745 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、0℃にてシクロペンタノール (0.068 ml, 0.745 mmol)、トリフェニルホスフィン (221

- mg, 0.820 mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト (267 mg, 0.895 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml)、クロロホルム (3 ml) を加え、水層を除去後、再び水 (2 ml) を加え、水層を除去し、
- 5 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-(シクロペンチルオキシ)-1H-インダゾール (24 mg, 16%) を得た。

融点: 141~142°C

10

実施例353の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例354~実施例360の化合物を合成した。

実施例354

5-(シクロヘプチルオキシ)-1H-インダゾール

15 MS: $m/z = 231$ ($M+1$)

実施例355

5-(1-メチル-2-フェノキシエトキシ)-1H-インダゾール

MS: $m/z = 269$ ($M+1$)

実施例356

20 5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール

MS: $m/z = 205$ ($M+1$)

実施例357

5-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インダゾール

MS: $m/z = 207$ ($M+1$)

25 実施例358

5-(シクロブチルオキシ)-1H-インダゾール

MS: $m/z = 189$ ($M+1$)

実施例359

5-[(2-メチルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾール

MS : $m/z = 231$ ($M+1$)

実施例 360

4-[1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.64 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.34 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 10.91 (1H, br s.).

実施例 361

- 10 2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミンの合成
- 実施例 346 で得た 2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンゾニトリル (70mg, 0.281mmol) のテトラヒドロフラン (8ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (44mg, 1.12mmol) を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、
- 15 水の順に加えて、この溶液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、2-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン (52mg, 74%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.80 (2H, br s.), 3.80 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.94 (1H, s), 12.90 (1H, br s.).

- 実施例 361 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 362 の化合物
- 25 を合成した。ただし、実施例 348 で得られた 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンゾニトリルを原料に用いた。

実施例 362

4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン

融点: 197~198°C

実施例 3 6 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 3 6 3 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 4 7 で得られた 3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

実施例 3 6 3

5 3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン

融点：179～183℃

実施例 3 6 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 3 6 4 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 6 0 で得られた 4-[1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

10 実施例 3 6 4

1-{4-[1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]フェニル} メタンアミン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.64 (3H, d, J=6.4Hz) , 3.81 (2H, s) , 5.29 (1H, q, J=6.4Hz) , 6.97 (1H, d, J=2.2Hz) , 7.06 (1H, dd, J=8.9, 2.2Hz) , 7.26 (3H, m) , 7.34 (2H, d, J=8.2Hz) , 7.84 (1H, s) .

実施例 3 6 5

20 5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (150mg, 1.12 mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、0℃にて 4-ヒドロキシテトラヒドロピラン (0.107ml, 1.12 mmol) 、トリフェニルホスフィン (293mg, 1.12 mmol) 、40%-ジエチルアゾジカルボキシレイトートルエン溶液 (0.517ml, 1.14 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール (114mg, 47%) を得た。

融点：151～153℃

実施例366

5-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

- 5 実施例42で得た5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール (80mg, 0.368mmol) をメタノール (2ml) に懸濁し、アセトン (0.031ml, 1.10mmol)、酢酸 (0.105ml, 1.84mmol) を滴下した。その後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム (116mg, 1.84mmol) を加えた。18時間後、更に同量のアセトン、酢酸、シアン
- 10 化水素化ホウ素ナトリウムを加えた。3日後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水 (20ml) に移し、クロロホルム (20ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-[(1
- 15 -イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾール (30mg, 31%) を得た。

融点：125～126℃

実施例367

- エチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキシ
- 20 シレートの合成

- 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (1.0g, 7.45mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に、0℃にてエチル-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルボキシレート (1.44ml, 8.95mmol)、トリフェニルホスフィン (2.15g, 8.20mmol)、ジベンジルアゾジ
- 25 カルボキシレート (3.34g, 11.18mmol) を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、エチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキシレート (928mg, 43%) を得た。

MS : $m/z = 289$ ($M+1$)

実施例 368

4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボン酸の合成
実施例 367 で得たエチル 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シ
クロヘキサンカルボキシレート (728.4 mg, 2.53 mmol) をメタノ
ール (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解し、2M-水酸化
リチウム水溶液 (2.53 ml, 5.05 mmol) を滴下した。2時間後、反
応混合液を減圧濃縮し得られた残渣を、水 (5 ml) に溶解した。この水溶液を
0.5M-硫酸水素カリウム水溶液で pH=4 とした。出てきた結晶を減圧濾過
10 後、乾燥し 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボ
ン酸 (381 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.47 (2H, m), 1.65 (2
H, m), 1.78 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.10 (1H,
m), 2.24 (0.5H, m), 2.36 (0.5H, m), 4.24
15 (0.5H, m), 4.47 (0.5H, m), 6.98 (1H, m), 7.
21 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.90 (1H, s), 12.
84 (1H, br) .

実施例 369

4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキサミドの
20 合成

実施例 368 で得た 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキ
サンカルボン酸 (280 mg, 1.08 mmol) の N, N-ジメチルホルムア
ミド (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (173 ml, 3.23 mmol)、
ジイソプロピルエチルアミン (0.75 ml, 4.30 mmol) を加えた。こ
25 れにアンモニア水 (1 ml) を加え溶解した後、1-エチル-3- (3'-ジメ
チルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309 mg, 1.61
mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (160 mg, 1.18 mmol)
を加えた。16時間後、原料の残存が確認できたので 1-エチル-3- (3'-
ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309 mg, 1.61

mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.60mg, 1.18mmol)を追加した。7時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml×3)、クロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣を、ジエチルエーテルでリパルプ洗浄し、4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキサミド(265mg, 95%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.45 (1H, m), 1.66 (3H, m), 1.94 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.26 (2H, m), 4.35 (0.5H, m), 4.65 (0.5H, m), 6.85 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.56 (1H, m), 8.05 (1H, s), 13.01 (1H, s).

実施例370

[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノールの合成

実施例367で得たエチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(100mg, 0.347mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(52mg, 1.39mmol)を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水(52μl)、2M一水酸化ナトリウム水溶液(0.104ml)、水(0.156ml)を加え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られたオイルにジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、減圧濾過後乾燥し、[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノール(72mg, 84%, trans/cis=4/1)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (1.6H, m), 1.33 (3.8H, m), 1.79 (1.6H, m), 1.95 (0.4H, m), 2.11 (1.6H, m), 3.24 (2H, m), 4.18 (0.8H, m), 4.42 (1H, m), 4.55 (0.2H, m), 7.01 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.90 (1H, s), 1

2. 8 5 (1H, s) .

実施例 3 7 1

1-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミンの合成

- 5 実施例 3 6 9 で得た 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノール (100mg, 0.386mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (58mg, 1.54mmol) を加え、還流した。6 時間後、反応混合液に水 (0.087ml)、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.176ml)、水 (0.261ml) を加え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、1-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミン (49mg, 52%) を得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.02 (2H, m) , 1.28 (3H, m) , 1.52 (2H, m) , 1.79 (2H, m) , 2.08 (2H, m) , 2.39 (2H, m) , 4.18 (1H, m) , 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz) , 7.19 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.38 (1H, d, J=9.0Hz) , 7.90 (1H, s) , 12.87 (1H, s) .
- 20

実施例 3 7 2

4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成

(a) 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成

- 25 1, 4-シクロヘキサンジオール (4.0g, 34.4mol) のトルエン (80ml) 溶液に、室温にて酸性樹脂 (商品名 : Dowex 50Wx 8、ダウケミカルカンパニー、800mg)、ジヒドロピラン (1.89ml, 20.7mol) を滴下し、強撹拌した。17 時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン

／酢酸エチルで溶出)で精製し、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキサノール(2.69g, 65%)を得た。

(b) 5- {[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1H-インダゾールの合成

- 5 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(250mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、0℃にて4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキサノール(373mg, 1.86mmol)、トリフェニルホスフィン(538mg, 2.05mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト(667mg, 2.24mmol)を加え、1時間後室温に昇温した。
- 10 終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、クロロホルム(50ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、これを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチルで溶出)で精製し、5- {[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1H-インダゾール(244mg, 41%)を得た。

(c) 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成

- 5- {[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}-1H-インダゾール(232mg, 0.733mmol)のメタノール(10ml)溶液に、酸性樹脂(商品名:Dowex 50Wx8、ダウケミカルカンパニー、46mg)を加え、50℃に昇温した。5時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノールで溶出)で精製し、4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノール(132mg, 78%)を得た。
- 25

融点: 112~118℃

実施例372の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例373の化合物を合成した。ただし、出発原料に1,3-シクロヘキサンジオールを用いた。

実施例 3 7 3

3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.04-1.37 (2.5H, m),
1.60-1.78 (5H, m), 1.99 (0.5H, m), 3.51 (0.
5 5H, m), 3.89 (0.5H, m), 4.20 (0.5H, m), 4.
51 (0.5H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.61 (0.5H, m), 4.64
(0.5H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 9.$
0Hz), 7.18 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.
91 (1H, s), 12.86 (1H, s).

- 10 実施例 3 7 2 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 3 7 4 の化合物
を合成した。ただし、出発原料に 1, 3-シクロペンタンジオールを用いた。

実施例 3 7 4

3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロペンタノール

融点: 147~148°C

15 実施例 3 7 5

2-[4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル]エタ
ノールの合成

- 実施例 4 2 で得た 5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール
(31mg, 0.143mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1ml)
20 溶液に、2-ブロモエタノール (0.0121ml, 0.171mmol)、炭
酸カリウム (49mg, 0.357mmol) を加えた。17 時間後、2-ブロ
モエタノール (0.0121ml, 0.171mmol) を追加した。さらに 2
4 時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/
25 メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、2-[4- (1H-イ
ンダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル]エタノール (14mg,
38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.62 (2H, m), 1.9 (2H,
m), 2.25 (2H, m), 2.39 (2H, t), 2.73 (2H,

m), 3.47 (2H, dt), 4.30 (1H, m), 4.36 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).

- 実施例372 (b)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例376の
5 化合物を合成した。

実施例376

tert-ブチル 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.22-1.37 (10H, m),
10 1.72 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.55 (2H, m), 5.32 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.3, 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (1H, s), 12.89 (1H, br s).

実施例377

- 15 5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

- 実施例376で得た tert-ブチル 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg, 0.473 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、室温にて4N-塩酸-ジオキサソラン溶液 (1 ml) を加えた。3時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解
20 し、2M-水酸化ナトリウム水溶液でpH=8~9とし、これを減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/(1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール (104 mg, 65%) を得た。

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.55 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.16 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, s), 12.92 (1H,

s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 378 の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを試薬に用いた。

5 実施例 378

5- (ピロリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.08 (2H, m), 3.17-3.38 (5H, m), 5.04 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, s), 12.97 (1H, s).

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 379 の化合物を合成した。ただし、実施例 322 (c) で得た tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートを試薬に用いた。

実施例 379

15 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール

融点 : 159 ~ 160 °C

実施例 372 (b) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 380 の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (a) で得た trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 380

cis-2- [4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

融点 : 194 ~ 196 °C

25 実施例 381

cis-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサミンの合成

実施例 380 で得た cis-2- [4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (10

0 mg, 0.277 mmol) に 30%-メチルアミン-エタノール溶液 (1.0 ml) を加えた。22 時間後、水 (20 ml) に移し酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール → クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサニン (36 mg, 57%) を得た。

融点: 144 ~ 146 °C

実施例 372 (b) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 382 の化合物を合成した。ただし、実施例 326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを試薬に用いた。

実施例 382

trans-2- [3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

融点: 197 ~ 198 °C

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 383 の化合物を合成した。ただし、実施例 382 で合成した cis-2- [3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 383

trans-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサニン

融点: 179 ~ 180 °C

実施例 372 (b) 、実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 384 の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 384

t r a n s - 4 - (1 H - インドゾール - 5 - イルオキシ) シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 16 (2H, m), 1. 34 (2H, m), 1. 69 (2H, br s), 1. 76 (2H, m), 2. 015 (2H, m), 2. 64 (1H, m), 4. 19 (1H, m), 6. 97 (1H, dd, $J=2. 4, 9. 0\text{Hz}$), 7. 19 (1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 7. 38 (1H, d, $J=9. 0\text{Hz}$), 7. 90 (1H, s), 12. 87 (1H, s).

実施例 385

10 c i s - 3 - (1 H - インドゾール - 5 - イルオキシ) シクロヘキサンアミンの合成

(a) t r a n s - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) シクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエートの合成

実施例 326 (d) で得た c i s - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 15 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンを用い、実施例 323 (b) の方法に準じて反応を行い、t r a n s - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) シクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエートを得た。

(b) t r a n s - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの合成
20

t r a n s - 3 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) シクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエートを用い、実施例 323 (c) の方法に準じて反応を行い、t r a n s - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンを得た。

25 (c) c i s - 3 - (1 H - インドゾール - 5 - イルオキシ) シクロヘキサンアミンの合成

参考例 4 で得た 1 H - インドゾール - 5 - オール (200 mg, 1. 49 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、0℃にて t r a n s - 2 - [3 - (1 H - インドゾール - 5 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イソ

- インドール-1, 3 (2H) -ジオン (366 mg, 1.49 mmol)、トリフェニルホスフィン (430 mg, 1.64 mmol)、40%-ジベンジルアゾジカルボキシレイト-ジクロロメタン溶液 (1.03 ml, 1.79 mmol) を滴下し、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム (50 ml) に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) で洗浄した。再び、クロロホルム (20 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、混合物として得た。窒素雰囲気下、室温において混合物に30%-メチルアミン/エタノール (6 ml) を加え、15分後還流した。3時間後、室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、*cis*-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン (98 mg, 29%) を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.92-1.32 (4H, m), 1.45 (2H, s), 1.68 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.63 (1H, m), 4.20 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).
- 20

実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例386~387の化合物を合成した。ただし、実施例384で得た *trans*-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例386

- 25 *trans*-N-ブチル-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 288$ ($M+1$)

実施例387

trans-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソプロピル

シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 388

5 *trans*-N-シクロペンチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 300$ ($M+1$)

実施例 389

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

- 10 実施例 384 で得た *trans*-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン (0.044 g, 0.19 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.040 g, 1.33 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に酢酸 (0.05 ml, 0.87 mmol) を加えて 15 分攪拌した後氷冷し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.055 g, 0.87 mmol) を加え、徐々に
- 15 室温にして終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水 = 300/10/3 で溶出) で精製した。精製物を酢酸エチル溶液とした後に、1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.5 ml) を加えた。析出した固体を酢酸エチルでデカンテーション (3 回) した後、乾固する
- 20 ことにより、*trans*-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩 (0.0400 g, 86%) を得た。

MS : $m/z = 260$ ($M+1$)

- 25 実施例 389 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 390 の化合物を合成した。

実施例 390

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 391

trans-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドの合成

実施例 384 で得た *trans*-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン (0.100 g, 0.44 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に酢酸 (0.033 g, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.86 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.088 g, 0.65 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 (0.124 g, 0.65 mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、*trans*-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド (0.097 g, 82%) を得た。

MS: $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 392

trans-N-エチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.05 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、実施例 391 で得た *trans*-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド (0.066 g, 0.24 mmol) を加え、加熱還流して12時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.05 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 ml)、水 (0.15 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=10/1/0~100/10/1で溶出) で精製した。酢酸エチル溶液として1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.5 ml) を加えた。

析出した固体を酢酸エチルでデカンテーションした後乾固することにより、
trans-N-エチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロ
ヘキサンアミン塩酸塩 (0.057 g, 80%) を得た。

MS : $m/z = 260$ (M+1)

- 5 実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例393～実施例
397の化合物を合成した。ただし、実施例383で得た trans-3-(1
H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例393

- trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N,N-ジメチル
シクロヘキサンアミン

融点 : 134～135℃

実施例394

- trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-プロピルシク
ロヘキサンアミン

- 15 MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例395

trans-N-ブチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロ
ヘキサンアミン

MS : $m/z = 288$ (M+1)

- 20 実施例396

trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソプロピル
シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例397

- 25 trans-N-シクロペンチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキ
シ) シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 300$ (M+1)

実施例391の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例398の化合物
を合成した。ただし、実施例383で得た trans-3-(1H-インダゾール

ルー 5-イルオキシ) シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 398

trans-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミド

5 MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 399

trans-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミンの合成

- 水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.05 mmol) のテトラヒド
- 10 ロフラン (5 ml) 懸濁液に、実施例 398 で得た *trans*-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミド (0.077 g, 0.28 mmol) を加え、加熱還流して 12 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.05 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 ml)、水 (0.15 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別
- 15 した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=10/1/0~100/10/1 で溶出) で精製することにより *trans*-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン (0.060 g, 83%) を得た。

融点: 116~118°C

20 実施例 400

trans-N, N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

(a) *trans*-N-エチル-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミドの合成

- 25 実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 399 で得た *trans*-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) *trans*-N, N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

trans-N-エチル-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドを用いて、実施例392の方法に準じて反応を行ない、trans-N,N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサミン・一塩酸塩を得た。

5 MS : $m/z = 288$ ($M+1$)

実施例401

5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾールの合成

(a) N-(4-メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミドの合成
2,3-ジメチル-4-ニトロアニソール (1.04g, 5.74mmol)

10 のメタノール (20ml) 溶液に、室温にて10%-Pd/C (100mg) を加え、この溶液を水素雰囲気下とし攪拌した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し減圧濃縮後乾燥した。この残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、無水酢酸 (0.867ml, 9.18mmol) を加え還流した。2時間後、この反応溶液にヘキサン (70ml) を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥しN-(4-
15 メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.02g, 92%) を得た。

(b) 5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾールの合成

N-(4-メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.0g, 5.175mmol) の酢酸エチル (10ml) 溶液に、室温にて無水酢酸 (1.46ml, 15.52mmol)、臭化テトラブチルアンモニウムブロミド (8
20 3mg, 0.259mmol)、酢酸カリウム (1.02g, 10.35mmol)、亜硝酸イソアミル (0.904ml, 6.73mmol) を加え、還流した。6時間後、酢酸エチルを加熱留去し、60℃でこの残渣に6M-水酸化ナトリウム水溶液 (10.35ml, 62.1mmol) を滴下した。1時間
25 後、反応溶液を3M-塩酸水でpH=8~9としクロロホルム (50ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾール (456mg, 54%) を得た。

融点：148～149℃

実施例402

4-メチル-1H-インダゾール-5-オール

実施例401で得た5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾール (400
5 mg, 2.47 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃にて三臭化
ホウ素 (0.513 ml, 5.43 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液
を滴下した。1時間後、この反応溶液を氷 (50 ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液でpH=4～5としクロロホルム (20 ml×2)、酢酸エチル
(20 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを
10 減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム
/酢酸エチルで溶出) で精製し、4-メチル-1H-インダゾール-5-オール
(149 mg, 41%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.31 (3H, s), 6.93 (1
H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90
15 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.68 (1H, s).

実施例403

6-メチル-1H-インダゾール-5-オール

(a) 4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチルフェニル アセテートの合
成

20 2,5-ジメチル-4-アミノフェノール (500 mg, 3.64 mmol)
の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、無水酢酸 (0.894 ml, 9.48
mmol)、ピリジン (1 ml) を加え還流した。1時間後、この反応溶液にヘ
キサン (50 ml) を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥し4-(アセチルアミ
ノ)-2,5-ジメチルフェニル アセテート (763 mg, 95%) を得た。

25 (b) 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテ
ートの合成

4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチルフェニル アセテート (750
mg, 3.39 mmol) の酢酸エチル (7.5 ml) 溶液に、室温にて無水酢
酸 (0.96 ml, 10.2 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (55

mg, 0.169 mmol)、酢酸カリウム (665 mg, 6.78 mmol)、
亜硝酸イソアミル (0.592 ml, 4.41 mmol) を加え、還流した。9
時間後、反応溶液を水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml×2) で抽出
し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣
5 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製
し、1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテート
(359 mg, 46%) を得た。

(c) 6-メチル-1H-インダゾール-5-オール合成

1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテート (3
10 40 mg, 1.46 mmol) のメタノール (2.0 ml)、テトラヒドロフラン
(1.0 ml) 溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液 (1.46 ml,
2.93 mmol) を滴下した。1時間後、反応混合液を0.5M-硫酸水素カ
リウム水溶液でpH=4とした。この溶液を水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル
(30 ml×3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮
15 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
ルで溶出) で精製し、6-メチル-1H-インダゾール-5-オール (199
mg, 92%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.22 (3H, s), 6.95 (1
H, s), 7.20 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.05 (1H,
20 s), 12.57 (1H, br s)。

実施例372(b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す
実施例404の化合物を合成した。ただし、実施例402で合成した4-メチル
-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例404

25 4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.78 (2H, m), 2.00 (2
H, m), 2.40 (3H, s), 2.89 (2H, m), 3.14 (2H,
m), 4.35 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.
28 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.03 (1H, s), 12.92 (1

H, b r s) .

実施例 3 7 2 (b)、実施例 3 7 7 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 4 0 5 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 3 で合成した 6-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

5 実施例 4 0 5

6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 5 1 (2H, m) , 1. 9 2 (2H, m) , 2. 2 6 (3H, s) , 2. 5 7 (2H, m) , 2. 9 3 (2H, m) , 4. 3 8 (1H, m) , 7. 1 6 (1H, s) , 7. 2 8 (1H, s) , 7. 8 4 (1H, s) , 12. 7 0 (1H, b r s) .

実施例 3 7 2 (b)、実施例 3 7 7 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 4 0 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 3 で合成した 6-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 4 0 6

15 6-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 4 5 (2H, m) , 1. 6 8 (1H, m) , 2. 0 4 (1H, m) , 2. 2 5 (3H, s) , 2. 5 9 (2H, m) , 3. 1 0 (1H, m) , 4. 2 0 (1H, m) , 7. 1 7 (1H, s) , 7. 2 8 (1H, s) , 7. 8 5 (1H, s) , 12. 7 1 (1H, s) .

実施例 3 7 2 (b)、実施例 3 7 7 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 4 0 7 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 2 で合成した 4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 4 0 7

25 5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成
 融点 : 1 5 7 ~ 1 5 9 °C

実施例 3 8 5 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 4 0 8 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 2 3 (c) で得た c i s - 2 - (4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンと実施例 4

02で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例408

trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

5 融点：150～152℃

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例409の化合物を合成した。ただし、実施例326(d)で得たcis-2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例409

trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

融点：156～160℃

15 実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例410の化合物を合成した。ただし、実施例323(a)で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

20 実施例410

cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.64 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.09 (1H, m), 4.44 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0Hz), 7.27 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (3H, br s), 8.02 (1H, s).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例411の化合物を合成した。ただし、実施例385(b)で得たtrans-2-[3-(1H

ーインダゾールー5ーイルオキシ) シクロヘキシル]ー1Hーイソインドールー1, 3 (2H)ージオンと実施例402で得た4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーオールを原料に用いた。

実施例411

- 5 *cis*ー3ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.90 (1H, m), 1.04ー1.29 (3H, m), 1.46 (2H, s), 1.66 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.99
10 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例412～415の化合物を合成した。ただし、実施例408で得た*trans*ー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用
15 いた。

実施例412

*trans*ーN, Nージメチルー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 274 (M+1)

- 20 実施例413

*trans*ーNー{4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキシル}ーNープロピルアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例414

- 25 *trans*ーNーイソプロピルー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) オキシ]シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例415

*trans*ーNーシクロペンチルー4ー[(4ーメチルー1Hーインダゾールー

5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 314$ ($M+1$)

実施例 390 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 416 の化合物を合成した。ただし、実施例 408 で得た *trans*-4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 416

trans-N-ブチル-4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

10 実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 417 の化合物を合成した。ただし、実施例 408 で得た *trans*-4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 417

15 *trans*-N- {4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS : $m/z = 288$ ($M+1$)

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 418 の化合物を合成した。ただし、実施例 417 で得た *trans*-N- {4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを
20 原料に用いた。

実施例 418

trans-N-エチル-4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点 : $150 \sim 151^{\circ}\text{C}$

25 実施例 419

trans-N, N-ジエチル-4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(a) *trans*-N-エチル-N- {4- [(4-メチル-1 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 418 で得た *trans*-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) *trans*-N, N-ジエチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

trans-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いて、実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、*trans*-N, N-ジエチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを得た。

10 MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 420 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 420

15 *trans*-N-イソプロピル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 287$ ($M+1$)

実施例 390 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 421 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 421

trans-N, N-ジエチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

25 実施例 422

4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

(a) *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 402 で得た 5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インダゾール (4. 1

7 g, 28.1 mmol)、*t*-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (5.62 g, 27.9 mmol)、テトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に氷冷下、ジベンジルジカルボキシレート (10.1 g, 33.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、30分後室温に
5 昇温して16時間攪拌した。反応液を濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を加えてクロロホルム (150 ml) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1
10 ~2/1で溶出) で精製し、*t*-ブチル 3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (*t*-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートとの混合物、3.46 g) を得た。

(b) 4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1*H*-インダゾールの合成

15 *t*-ブチル 3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (3.46 g) のメタノール (15 ml) 溶液に4N-塩酸/ジオキサン溶液 (15 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた塩酸塩に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えた後に、酢酸エチル (60 ml) で2回抽出した。硫酸マグネ
20 シウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1~クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20/1/1で溶出) で精製し、4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1*H*-インダゾール (1.51 g, 2段階23%) を得た。

25 融点: 183~185°C

実施例 423

4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ]-1*H*-インダゾールの合成

実施例 422 で得た 4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1*H*-

インダゾール (46 mg, 0.20 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、パラホルムアルデヒド (30 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1.0 mmol) のメタノール (1.0 ml) 溶液を加え、室温で
 5 18時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1で溶出) で精製し、
 4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ]-1H-イン
 ダゾール (34 mg, 70%) を得た。

10 MS : m/z = 246 (M+1)

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例424～実施例427の化合物を合成した。

実施例424

4-メチル-5-[(1-プロピルピペリジン-3-イル) オキシ]-1H-イ
 15 ンダゾール

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例425

5-[(1-イソプロピルピペリジン-3-イル) オキシ]-4-メチル-1
 H-インダゾール

20 MS : m/z = 274 (M+1)

実施例426

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) オキシ]-4-メチル-
 1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.91 (1H, d, J=6.6 Hz),
 25 1.30-1.50 (2H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.
 90-1.99 (1H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.3
 8 (3H, s), 2.53-2.61 (1H, m), 2.61-2.71
 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 4.02-4.13 (3
 H, m), 7.10 (2H, d, J=9.0 Hz), (1H, d, J=9.0

Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 4 2 7

5-[(1-シクロブチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

5 MS : $m/z = 286$ (M+1)

実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 2 8 ~ 実施例 4 3 2 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 7 7 で得た 5-(ピペリジン-3-イルオキシ) - 1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 2 8

10 5-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 232$ (M+1)

実施例 4 2 9

5-[(1-プロピルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 260$ (M+1)

15 実施例 4 3 0

5-[(1-イソプロピルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.91 (6H, d, $J=6.6$ Hz),
1.20-1.37 (1H, m), 1.37-1.57 (1H, m), 1.
20 64-1.76 (1H, m), 1.96-2.20 (3H, m), 2.58
-2.67 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 2.90-3.
.01 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.97 (1H,
dd, $J=2.1, 8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=1.9$ Hz),
7.41 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.91 (1H, s), 12.8
25 7 (1H, s).

実施例 4 3 1

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 286$ (M+1)

実施例 4 3 2

5-[(1-シクロブチルピペリジン-3-イル) オキシ]-1H-インダゾール

MS : $m/z = 272$ (M+1)

- 5 実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 3 3 ~ 実施例 4 3 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 4 で得た 4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 3 3

- 10 4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾール

MS : $m/z = 246$ (M+1)

実施例 4 3 4

4-メチル-5-[(1-プロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾール

- 15 MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例 4 3 5

5-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-4-メチル-1H-インダゾール

融点 : 134 ~ 136 °C

- 20 実施例 4 3 6

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) オキシ]-4-メチル-1H-インダゾール

融点 : 140 ~ 143 °C

- 25 実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 3 7 ~ 実施例 4 4 0 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 7 9 で得た 5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 3 7

5-[(1-メチルアゼパン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾール

MS : $m/z = 246$ (M+1)

実施例 4 3 8

5- [(1-プロピルアゼパン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例 4 3 9

5 5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例 4 4 0

10 5- [(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

融点 : 138 ~ 140 °C

実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 4 1 ~ 実施例 4 4 4 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 7 で得た 5- (アゼピン-4-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

15 実施例 4 4 1

4-メチル-5- [(1-メチルアゼパン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 260$ (M+1)

実施例 4 4 2

20 4-メチル-5- [(1-プロピルアゼパン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例 4 4 3

25 5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例 4 4 4

5- [(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

融点：126～131℃

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例445～実施例449の化合物を合成した。ただし、実施例410で得た *cis*-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて

5 合成した。

実施例445

cis-N, N-ジメチル-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 274$ (M+1)

10 実施例446

cis-N-{4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}-N-プロピルアミン

MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例447

15 *cis*-N-ブチル-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 302$ (M+1)

実施例448

20 *cis*-N-イソプロピル-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

融点：166～168℃

実施例449

cis-N-シクロペンチル-4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

25 融点：153～155℃

実施例450

2-[3-(1*H*-インダゾール-5-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]エタノールの合成

実施例377で得た5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1*H*-インダゾール

ル (43 mg, 0.20 mmol)、2-ヨードエタノール (84 mg, 0.49 mmol)、炭酸カリウム (70 mg, 0.50 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で24時間攪拌した。ろ過にて沈殿を除去し、トルエン共沸により溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20/1/1で溶出) で精製し、2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] エタノール (17 mg, 32%) を得た。

MS : $m/z = 261$ (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例451の化合物を合成した。ただし、実施例422で得た4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例451

2-{3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} エタノール

15 MS : $m/z = 276$ (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例452の化合物を合成した。ただし、実施例404で得た4-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例452

20 2-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} エタノール

MS : $m/z = 276$ (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例453の化合物を合成した。ただし、実施例379で得た5-(アゼパン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例453

2-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) アゼパン-1-イル] エタノール

MS : $m/z = 276$ (M+1)

実施例 450 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 454 の化合物を合成した。ただし、実施例 407 で得た 5- (アゼピン-4-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 454

- 5 2- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] アゼパン-1-イル} エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.30-1.60 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.85-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.65-2.77 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.22-4.42 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 455

- 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾールの合成

実施例 422 で得た 4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール (92 mg, 0.40 mmol)、酢酸 (24 mg, 0.40 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (77 mg, 0.40 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg, 0.40 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) の混合物にトリエチルアミン (0.14 ml, 1.0 mmol) を加え室温 19 時間攪拌した。酢酸エチル (10 ml) / トルエン (10 ml) の混合溶液で希釈し、水、飽和重曹水で順に洗浄した。炭酸カリウムで乾燥後、濃縮乾固し 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール (84 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.30-1.55 (1H, m), 1.60-2.05 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.10-4.46 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 12.88 (1H, s).

実施例 4 5 5 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 5 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 7 7 で得た 5 - (ピペリジン-3-イルオキシ) - 1 H - インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 5 6

- 5 5 - [(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1 H - インダゾール
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.58 (1H, m) ,
1.58-2.07 (6H, m) , 2.34 (3H, s) , 3.13-4.
52 (5H, m) , 7.29 (1H, dt, $J=2.6, 9.0\text{Hz}$) , 7.
22-7.29 (1H, m) , 7.39-7.47 (1H, m) , 8.04
10 (1H, s) , 12.91 (1H, s) .

実施例 4 5 5 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 5 7 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 4 で得た 4 - メチル - 5 - (ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 H - インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 5 7

- 15 5 - [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4 - メチル - 1 H -
インダゾール

融点 : 161 ~ 163°C

- 実施例 4 5 5 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 5 8 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 7 9 で得た 5 - (アゼパン-4-イルオキシ) - 1 H - イ
20 ンダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 5 8

- 5 - [(1-アセチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 1 H - インダゾール
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.60-1.80 (3H, m) , 1.8
0-2.40 (7H, m) , 3.44-3.87 (3H, m) , 4.43-4.
25 56 (1H, m) , 7.02-7.10 (1H, m) , 7.10-7.22
(2H, m) , 7.97 (1H, s) .

実施例 4 5 5 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 5 9 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 7 で得た 5 - (アゼピン-4-イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 5 9

5-[(1-アセチルアゼパニン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.70-2.10 (10H, m),
 5 2.37 (3H, s), 3.38-3.53 (3H, m), 4.26-4.42 (1H, m), 7.07-7.19 (1H, m), 7.19-7.31 (1H, m), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 4 5 5 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 6 0 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 1 0 で得た *cis*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサミンを原料に用いて合成した。

実施例 4 6 0

cis-N-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.50-1.70 (6H, m); 1.70-1.94 (5H, m), 2.43 (3H, s), 3.63 (1H, s),
 15 4.35 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 4 6 1

20 5-[(1-エチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールの合成

実施例 4 5 5 で得た 5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール (55.1 mg, 0.202 mmol)、水素化リチウムアルミニウム (40 mg, 1.1 mmol)、テトラヒドロフラン (2 ml) の混合物を 80℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (0.04 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.08 ml)、水 (0.12 ml) を順に加えた。ろ過にて沈殿を除去し、溶媒を留去後、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1 で溶出) で精製し、5-[(1-エチルピペリジン-3-イル) オ

キシ] - 4-メチル-1H-インダゾール (14 mg, 28%) を得た。

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 462 の化合物を合成した。ただし、実施例 456 で得た 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル)

5 オキシ] - 1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 462

5- [(1-エチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.84-2.05 (3H, m), 2.27 (2H, q, J=4.2 Hz), 2.33 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 12.83 (1H, s).

15 実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 463 の化合物を合成した。ただし、実施例 457 で得た 5- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 463

20 5- [(1-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.98 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.70 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.03-2.16 (2H, m), 2.30 (2H, q, J=4.2 Hz), 2.39 (3H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 464 の化合物を合成した。ただし、実施例 458 で得た 5- [(1-アセチルアゼパネ-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 6 4

5 — [(1-エチルアゼパン-4-イル) オキシ] — 1H-インダゾール

MS : $m/z = 260$ ($M+1$)

- 実施例 4 6 1 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 6 5 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 5 9 で得た 5 — [(1-アセチルアゼパン-4-イル) オキシ] — 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 6 5

5 — [(1-エチルアゼパン-4-イル) オキシ] — 4-メチル-1H-インダゾール

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.96 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.40–1.57 (1H, m), 1.68–1.85 (3H, m), 1.85–2.04 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.40–2.68 (4H, m), 4.34–4.41 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s),
15 12.85 (1H, s).

実施例 4 6 1 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 6 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 6 0 で得た *cis*-N-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] シクロヘキシル}アセトアミドを原料に用いて合成した。

20 実施例 4 6 6

cis-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 4 6 7

25 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンスルホネートの合成

(a) 2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼンの合成

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (1.0g, 5.91 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、0℃にてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.24 ml, 7.09 mmol)、クロロメトキシメチルエーテル (0.4

9.4 ml, 6.50 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (218 mg, 0.591 mmol) を加え、1 時間後室温に昇温した。15 時間後、水 (50 ml) に移しクロロホルム (50 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン (1.26 g, 100%) を得た。

(b) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成

2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン (1.2 g, 5.63 mmol) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、室温にて10%-Pd/C (120 mg) を加え水素雰囲気下にした。30 分後、セライトろ過しろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、0℃にてピリジン (0.546 ml, 6.75 mmol)、塩化ピバロイル (0.763 ml, 6.19 mmol) を加え、室温に昇温した。15 時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを水 (100 ml) に移し酢酸エチル (50 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (1.48 g, 98%) を得た。

(c) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成

N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド (500 mg, 1.87 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-15℃にて1.59M-n-ブチルリチウム (2.94 ml, 4.68 mmol) を滴下し、0℃まで徐々に昇温した。2 時間後、ヨウ化メチル (0.175 ml, 2.81 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液を滴下し、1 時間後室温に昇温した。14 時間後、反応溶液を水 (50 ml) に移し酢酸エチル (30 ml×3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、N-[3-メトキシ-4-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド（424mg, 81%）を得た。

(d) 4-[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネートの合成

N-[3-メトキシ-4-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド（300mg, 1.07mmol）のメタノール（3ml）溶液に、室温において6N-塩酸水溶液（0.355ml, 2.13mmol）を滴下した。18時間後、反応溶液を水（30ml）に移し、酢酸エチル（30ml×2）で抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣のピリジン（3ml）溶液に、0℃にてメタンスルホニルクロリド（0.091ml, 1.17mmol）を加え、60℃に加温した。2.5時間後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を水（50ml）に移し、酢酸エチル（30ml×2）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネート（338mg, 100%）を得た。

(e) 4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネートの合成

4-[(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネート（223mg, 0.707mmol）のn-ブタノール（2ml）溶液に、室温にて20%-硫酸水溶液（4ml）を滴下し、100℃に昇温した。14時間後、反応溶液を氷（50ml）に移し、水酸化ナトリウム水溶液でpH=11とした。これを酢酸エチル（50ml×3）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢酸エチル（5ml）溶液に、室温にてピリジン（0.069ml, 0.848mmol）、無水酢酸（0.073ml, 0.778mmol）を加え、60℃に昇温した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル→クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製、4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタン
スルホネート（154 mg, 79%）を得た。

5 (f) 1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタン
スルホネートの合成

4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホ
ネート（150 mg, 0.549 mmol）の酢酸エチル（1.5 ml）溶液に、
室温にて無水酢酸（155 μ l, 1.65 mmol）、臭化テトラブチルアンモニ
ウム（8.8 mg, 0.0274 mmol）、酢酸カリウム（108 mg, 1.
10 10 mmol）、亜硝酸イソアミル（0.096 ml, 0.274 mmol）を
加えた。8時間後、亜硝酸イソアミル（0.037 ml, 0.713 mmol）
を追加した。更に2時間後、水（20 ml）に移し酢酸エチル（20 ml \times 2）
抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で
15 精製し、1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタン
スルホネート（110 mg, 70%）を得た。

(g) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンスルホネートの
合成

1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンスルホ
20 ネート（100 mg, 0.352 mmol）のテトラヒドロフラン（1.0
ml）、メタノール（1.0 ml）溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液
（0.352 ml, 0.704 mmol）を加えた。1時間後、水（10 ml）
に移し酢酸エチル（20 ml \times 2）抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
25 （ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-メトキシ-1H-インダゾール
-5-イル メタンスルホネート（80 mg, 94%）を得た。

融点：130～131℃

実施例468

4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (1.60g, 0.0119 mol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、室温にてN-クロロコハク酸イミド (1.59g, 0.0119 mol) を加えた。1時間後、40℃に昇温し更に2時間後、50℃とした。5時間後、反応溶液を水 (100ml) に移し、
5 酢酸エチル (100ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し4-クロロ-1H-インダゾール-5-オール (1.7365g, 86%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.09 (1H, d, J=8.8Hz)、
10 7.33 (1H, d, J=8.8Hz)、7.90 (1H, s)、9.71 (1H, s)、13.10 (1H, s)。

実施例 469

4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル 2-ニトロベンゼンスルホネートの合成
15

実施例 467 の方法に準じて反応を行ない合成した。ただし、実施例 467 (c) で合成したN-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミドを原料に用いた。

(b) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

20 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル 2-ニトロベンゼンスルホネート (40mg, 0.115mmol) のN、N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、0℃にて炭酸セシウム (45mg, 0.137mmol)、チオフェノール (24ml, 0.229mmol) を加えた。30分後、反応溶液を水 (20ml) に移し、酢酸エチル (20ml × 2) で抽出した。有機層を無水
25 硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オール (19mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.00 (1H, d, J=8.7Hz), 8.01 (1

H, s), 8.57 (1H, s), 12.81 (1H, s).

実施例 385 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 470 の化合物を合成した。ただし、実施例 468 で合成した 4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

5 実施例 470

trans-3-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

融点: 142~144℃

- 10 実施例 470 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 471 の化合物を合成した。ただし、実施例 468 で合成した 4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 471

cis-3-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.92 (1H, m), 1.17 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.53 (1H, m), 4.16 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.01 (1H, s).

- 20 実施例 470 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 472 の化合物を合成した。ただし、実施例 468 で合成した 4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 472

- 25 trans-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.13 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.62 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J=0.8, 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=0.8 Hz).

実施例 473

5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

(a) 4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) アニリンの合成

2-メトキシ-5-ニトロベンゾトリフルオライド (5.08 g, 23.0 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に 10% Pd-C (50% 含水物, 250 mg) を添加し、室温で常圧の水素雰囲気下 3.5 時間保温撹拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮乾固して、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) アニリン (4.67 g, 100%) を得た。

MS: $m/z = 192$ ($M+1$)

10 (b) N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) アニリン (4.29 g, 22.4 mmol) のジクロロメタン (45.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (6.24 ml, 44.8 mmol) を添加し、氷冷した後、塩化ピバロイル (2.84 g, 23.5 mmol) を 0~5℃ で滴下した。室温まで昇温して 1 時間保温撹拌した。5%-重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分配し、有機相を 5% 食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (6.16 g, 100%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.32 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, br s), 7.63 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=2.8, 8.9\text{ Hz}$).

25 (c) N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (5.90 g, 21.4 mmol) のテトラヒドロフラン (70.0 ml) 溶液を -10~-15℃ に冷却後、1.57 M ノルマループチルリチウム / ヘキサン溶液 (33.5 ml, 52.5 mmol) を内温 0℃

以下に保ちながら25分間で滴下した。徐々に20℃まで昇温して3時間保温攪拌した。生成した懸濁液を-35~-40℃に冷却後、ヨードメタン(1.53ml, 24.6mmol)を15分間で滴下した。徐々に-5~0℃まで昇温して1.5時間保温攪拌した。水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物(6.23g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジイソプロピルエーテル=1/1で溶出)で精製し、N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(3.20g, 50%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.35 (9H, s), 2.31 (3H, q, $J=2.9\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, br s), 7.57 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(d) 4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンの合成
15 成

N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(3.15g, 10.9mmol)と水酸化カリウム(3.20g, 57.1mmol)をエチレングリコール(31.0ml)中で徐々に160℃まで昇温して20時間保温攪拌した。反応液を水とクロロホルムで分配抽出し、有機相を1N塩酸水溶液で水相抽出し、この水相を2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルムで再度3回抽出を行った。得られた有機相はあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.10g, 49%)を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.25 (3H, q, $J=2.4\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(e) 1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン (513 mg, 2.50 mmol) の酢酸エチル (3.0 ml) 溶液に無水酢酸 (377 μ l, 4.00 mmol) を室温で滴下した。固化した反応液に酢酸エチル (4.5 ml) を加え、徐々に65℃まで昇温して15分間保温攪拌した。生成した反応液を室温まで冷却後、無水酢酸 (708 μ l, 7.50 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (40.3 mg, 0.125 mmol)、酢酸カリウム (491 mg, 5.00 mmol)、亜硝酸イソペンチル (437 μ l, 3.25 mmol) を順に室温で加え、徐々に65℃まで昇温して6時間保温攪拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物 (800 mg) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~6/1で溶出) で精製し、1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (496 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.79 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.24 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$) .

(f) 5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (493 mg, 1.91 mmol) のメタノール (3.8 ml) とテトラヒドロフラン (3.8 ml) の混合溶液に6N-水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 ml, 23 mmol) を室温で滴下し、さらに室温で5時間保温攪拌した。生成した反応液に12N-塩酸水溶液 (1.5 ml) と1N塩酸水溶液 (約2 ml) を順次滴下してpH8~9にし、有機溶媒を減圧留去した。生じた白色沈殿物を水で希釈してろ過、水洗し、減圧乾燥して5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (400 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.98 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, m) .

実施例 474

4-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-5-オール合成

- 実施例 473 で得た 5-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）-1H-イン
ダゾール（395 mg, 1.83 mmol）のジクロロメタン（5.0 ml）懸
濁溶液を -30 ~ -40 °C に冷却後、1 M 三臭化ほう素 / ジクロロメタン溶液
（3.84 ml, 3.84 mmol）を 5 分間で滴下した。-30 °C から徐々に
20 °C まで昇温して 5.5 時間保温攪拌した。生成した反応液を 0 ~ 5 °C に冷
却後、氷水に注入した後、5 % 重炭酸ナトリウム水溶液で pH 5 ~ 6 に調整し、
クロロホルム（不溶物有り）、酢酸エチルで順次抽出した。各有機相をそれぞ
れ 5 % 食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して
クロロホルム相から原料 5-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）-1H-イ
ンダゾールメインの粗生成物（280 mg）を、酢酸エチル相から 4-（トリフ
ルオロメチル）-1H-インダゾール-5-オールメインの粗生成物（145
mg）を得た。後者をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム /
酢酸エチル = 4 / 1 で溶出）で精製し、4-（トリフルオロメチル）-1H-イ
ンダゾール-5-オール（95 mg, 26 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.66 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, m), 10,
23 (1H, s), 13.25 (1H, br s).

- 実施例 407 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 475 の化合物
を合成した。ただし実施例 474 で得た 4-（トリフルオロメチル）-1H-イ
ンダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 475

- 5-（アゼパン-4-イルオキシ）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イ
ンダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ; 1.57-1.70 (1H, m), 1.85
-2.20 (5H, m), 2.86-3.12 (4H, m), 4.72
(1H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.61 (1H,
d, $J=9.1\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m).

実施例 476

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリンの合成

- 常圧水素雰囲気下、実施例 352 で得た 5- (2-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾール (56.7 mg, 0.222 mmol) の酢酸エチル (3 ml) とメタノール (3 ml) の混合溶液を室温にて 1.5 時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリン (34.5 mg, 69%) を得た。

MS : $m/z = 226$ ($M+1$)

実施例 477

- 10 N- [2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル] アセトアミドの合成

- 実施例 476 で得た 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリン (34 mg, 0.151 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液中に、室温にて無水酢酸 (0.04 ml) を加えて、これを室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 0 °C まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン (1 ml) とメタノール (1 ml) との混合溶液中に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加えて、クロロホルムで抽出した。
- 20 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより、N- [2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル] アセトアミド (32 mg, 79%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.05 (3H, s), 6.70-6.79 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.12 (1H, dd, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.95-8.05 (2H, m), 9.49 (1H, s), 13.09 (1H, br s).

実施例 478

メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成

(a) メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエートの合成

5-フルオロ-2-ニトロトルエン (1.0 g, 6.45 mmol) とサリチル酸メチルエステル (1.18 g, 7.74 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.16 g, 8.39 mmol) を加え、これを140℃にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=10/1で溶出) にて精製し、メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエート (1.88 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.59 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.70-6.82 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=1.1$, 8.0 Hz), 7.35 (1H, ddd, $J=1.1$, 7.5, 7.5 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=1.3$, 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

(b) メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエートの合成

20 常圧水素雰囲気下、メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエート (1.85 g, 6.44 mmol) の酢酸エチル (15 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶液を室温にて5時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエート (1.52 g, 92%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.16 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.65-6.82 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J=1.1$, 8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, $J=1.1$, 7.7 Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J=1.7$, 7.7 Hz).

(c) メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成

メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエート (500 mg, 1.94 mmol) を水 (5.7 ml) に懸濁させ、これに0℃にて濃塩酸 (1.0 ml)、アンモニウム テトラフルオロボレート (693 mg) を加えた。この懸濁液に亜硝酸ナトリウム水溶液 (134 mg/1 ml) を滴下した。これに飽和食塩水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた濃青色油状物質をクロロホルム (15 ml) に溶解し、室温にて酢酸カリウム (381 mg, 3.88 mmol) と1,8-クラウン-6 (15 mg) を加えた後、2時間攪拌した。この懸濁液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=70/1) にて精製し、メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエート (157 mg, 2工程30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.85 (3H, s), 6.92 (1H, dd, $J=1.0, 8.3\text{ Hz}$), 7.12-7.28 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.92 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s).

実施例 479

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸の合成

実施例 478 で合成したメチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエート (960 mg, 3.58 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (5 ml) に溶解させ、これに室温にて1N-水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えた後に、60℃にて40分間攪拌した。反応後、これを0℃に冷却し、2N-塩酸水を加えてpH 4とし、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (790 mg, 86%) を得た。

MS : $m/z = 255$ ($M+1$)

実施例 480

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソブチルベンズアミドの合成

- 5 実施例 479 で合成した 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (80.6 mg, 0.317 mmol) とイソブチルアミン (301 mg, 0.412 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、これに室温にてジメチルアミン塩酸塩 (72.5 mg, 0.380 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (47.1 mg, 0.349 mmol)、トリエチルアミン (0.09 ml, 0.634 mmol) を加えた後、2.5 時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソブチルベンズアミド (47 mg, 48%) を褐色固体として得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.80 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.60-1.80 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.22 (1H, br s), 13.1 (1H, br s).
- 20

実施例 481

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチルベンズアミドの合成

- 実施例 479 で合成した 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (80.8 mg, 0.318 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (33.7 mg, 0.413 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、これに室温にて 1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (72.5 mg, 0.380 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (47.1 mg, 0.349 mmol)、トリエチルアミン
- 25

(0.13 ml, 0.954 mmol)を加えた後、2.5時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。

この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2-

(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド (5
5 1 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.93 (3H, s), 2.89 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.05-7.20 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 13.1 (1H, br s)

10 実施例482

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミドの合成

(a) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを原料に用いて、実施例479の方法
15 に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸を合成した。

(b) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミドの合成

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸を原料に用いて、実施
20 例481の方法に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミドを合成した。

MS: $m/z = 282$ ($M+1$)

実施例483

[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]メタノールの合成

25 実施例478で得たメチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンゾエート (95.6 g, 0.36 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させ、これに0℃にて水素化リチウムアルミニウム (44.1 mg, 1.07 mmol) を加え、さらに30分間攪拌した。これに水 (0.3 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml)、水 (0.9 ml) を順に滴下し、

生じた沈殿物をろ過にて除いた。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮して〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕メタノール（56mg, 65%）を得た。

5 MS : $m/z = 241$ (M+1)

実施例 484

1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

(a) 1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N,

10 N-ジメチルメタンアミンの合成

実施例 481 で得た 2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）-N, N-ジメチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 483 の方法に準じて反応を行ない、1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミンを合成した。

15 MS : $m/z = 268$ (M+1)

(b) 1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミンをジエチルエーテル（2ml）に溶解させ、0℃にて 1N-塩酸／ジエチルエーテル溶液（0.3ml）を滴下した。この懸濁液を濃縮して、1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩（20mg）を得た。

MS : $m/z = 268$ (M+1)

実施例 485

25 N-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）ベンジル〕-2-メチルプロパン-1-アミン・一塩酸塩の合成

実施例 480 で得た 2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）-N-イソブチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 484 の方法に準じて反応を行ない、N-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）ベンジル〕-2-メチルプ

ロパンー１－アミン・一塩酸塩を合成した。

MS : $m/z = 296$ ($M+1$)

実施例４０３（ａ）の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例４８６の化合物を合成した。ただし、実施例４２で得た５－（４－ピペリジニルオキシ）－
5 １Ｈ－インダゾールを原料に用いた。

実施例４８６

５－〔（１－アセチルピペリジン－４－イル）オキシ〕－１Ｈ－インダゾール

MS : $m/z = 260$ ($M+1$)

実施例１４０の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例４８７の化合物を
10 合成した。ただし、実施例４２で得た５－（４－ピペリジニルオキシ）－１Ｈ－インダゾールを原料に用いた。

実施例４８７

５－〔（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ〕－１Ｈ－インダゾールの合成

15 MS : $m/z = 232$ ($M+1$)

実施例３９９の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例４８８の化合物を合成した。ただし、実施例４８６で得た５－〔（１－アセチルピペリジン－４－イル）オキシ〕－１Ｈ－インダゾールを原料に用いた。

実施例４８８

20 ５－〔（１－エチルピペリジン－４－イル）オキシ〕－１Ｈ－インダゾールの合成

MS : $m/z = 246$ ($M+1$)

実施例４８９

５－〔〔１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル〕オキシ〕－１Ｈ－
25 インダゾールの合成

実施例４２で得た５－（４－ピペリジニルオキシ）－１Ｈ－インダゾール（１００ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）溶液中に、（２－ブロモエチル）メチルエーテル（７６．８ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）炭酸カリウム（１５９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて終

夜撹拌した。次に、反応液を0℃にまで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノールで溶出）で精製することにより、

- 5 5- { [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール (52 mg, 41%) を得た。

MS : $m/z = 276$ (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例490～実施例491の化合物を合成した。

10 実施例490

5- { [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール

MS : $m/z = 314$ (M+1)

実施例491

- 15 5- { [1- (シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール

MS : $m/z = 286$ (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例492～実施例493の化合物を合成した。ただし、参考例4で得た1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例492

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ニコチノニトリル

MS : $m/z = 237$ (M+1)

実施例493

- 25 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾニトリル

MS : $m/z = 236$ (M+1)

実施例494

5- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール
の合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (1. 0
g, 4. 64 mmol) をテトラヒドロフラン (16 ml) に溶解させ、これ
5 に-78℃にて1M-水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (11.
6 ml, 11. 6 mmol) を10分間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。
これに水を滴下し、過剰の反応剤をクエンした後、2N-塩酸水と酢酸エチルを加
え、分液した。水層を2N-水酸化ナトリウム水溶液にてpH10以下としてか
ら酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウ
10 ムにて乾燥し、濃縮して8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ
ン-3-オール (886 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1. 50-1. 75 (4H, m), 1.
78-1. 85 (m), 1. 95-2. 20 (6H, m), 3. 14 (2H,
br), 3. 23 (br), 3. 52 (2H, s), 3. 61 (2H,
15 s), 3. 94 (1H, m), 7. 40 (1H, t, $J=4. 3\text{ Hz}$),
7. 18-7. 40 (5H, m) .

(b) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1]
オクタン-8-カルボキシレート

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-ノール (740
20 mg, 3. 41 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解させ、これに室温に
てギ酸アンモニウム (740 mg)、10%-パラジウム/炭素 (148 mg)
を加え、2時間還流した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた残さをジ
エチルエーテルに溶解し、これに1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液を過剰量滴
下し、この混合液を濃縮した。これをメタノール (20 ml) に溶解させ、0℃
25 にてジ-tert-ブチル ジカルボネート (890 mg, 4. 09 mmol)
とトリエチルアミン (1. 0 ml, 6. 82 mmol) を加え、室温にて2時間
攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルに
て抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し
tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ

ン-8-カルボキシレート (717 mg, 2工程93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.46 (9H, s), 1.47 (s),
1.42-1.74 (4H, m), 1.94 (2H, br), 2.14
(2H, br), 4.14 (2H, br), 4.21 (1H, br).

- 5 (c) 5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-1
H-インダゾールの合成

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ
ン-8-カルボキシレートを用いて、実施例42の方法に準じて反応を行い、5
-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-1H-インダ
10 ゴールを合成した。

MS: $m/z = 244$ ($M+1$)

実施例495

4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール
-5-カルボキサミドの合成

- 15 (a) 2,3-ジメチル-4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネ
ートの合成

2,3-ジメチル-4-ニトロフェノール (3.0 g, 17.9 mmol) の
塩化メチレン (60 ml) 溶液中に、0℃にて無水トリフルオロメタンスルホネ
ート (3.17 ml, 18.8 mmol) とトリエチルアミン (2.75 ml,
20 19.7 mmol) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を水に注
ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
ルで溶出) で精製することにより、2,3-ジメチル-4-ニトロフェニル ト
リフルオロメタンスルホネート (5.32 g, 99%) を得た。

- 25 (b) 2,3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリルの合成

2,3-ジメチル-4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネート
(5.20 g, 17.4 mmol) のテトラヒドロフラン (21 ml) 溶液中に、
室温においてシアン化カリウム (2.26 g, 34.7 mmol) を加えて、脱
気した。テトラキストリフェニルホスフィン (1.00 g, 0.865

mmol)を加えて、再び脱気した後に、還流条件下において10時間反応させた。0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、次いで水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/クロロホルムで溶出)で
5 精製することにより、2,3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリル(2.79 g, 90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.26 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) .

10 (c) 4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリルの合成

2,3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリル(2.73 g, 15.5 mmol)のエタノール(94 ml)溶液に、室温において二塩化スズ(12.24 g, 54.2 mmol)を加えた後に、還流条件下において5時間反応させた。冷却後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後に、
15 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。不溶物を濾別した後に、濾液を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(2.12 g, 93.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.97 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.79 (2H, br s), 6.53 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) .

(e) N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミドの合成

4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(1.32 g, 9.03 mmol)の酢酸エチル(10 ml)溶液に、室温において無水酢酸(1.36 ml, 14.4 mmol)を加えた後に、還流条件下において4時間反応させた。
25 反応混合物を冷却後、得られた析出物を濾別し、乾燥後、N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド(1.39 g, 81.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.50 (1H, d, $J=9.0$

H z), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.56 (1H, br s).

(f) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成

N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.38 g, 5 7.33 mmol) の酢酸エチル懸濁液 (15 ml) に、室温において無水酢酸 (2.1 ml, 22.3 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロマイド (118 mg, 0.366 mmol)、酢酸カリウム (1.44 g, 14.7 mmol)、亜硝酸イソアミル (1.3 ml, 9.68 mmol) を加えた後に、還流条件下において7時間反応させた。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈
10 し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/クロロホルムで溶出) で精製することにより、4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (1.24 g, 84.9%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.81 (3H, s), 2.84 (3H, s), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=0.7 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(g) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (399 mg, 2.0 20 0 mmol) の酢酸懸濁液 (2 ml) に、室温において水 (2 ml) と濃硫酸 (2 ml) を加えた後に、還流条件下において18時間反応させた。反応混合物を氷 (20 g) に注ぎ、沈殿物を濾別後、乾燥し、4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (247 mg, 70.1%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.82 (s, 3H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.1 Hz, 1H).

(h) 4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (225 mg; 1.28

- mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.5 ml) 溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン・一塩酸塩 (228 mg, 1.66 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml, 3.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (367 mg, 1.91 mmol) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (190 mg, 1.41 mmol) を添加し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。少量の不溶物を濾別後、乾燥することにより、4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (41 mg) を得た。濾液を酢酸エチル及びクロロホルムで抽出し、有機層を合わせた後に、硫酸マグネシウムで脱水した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残査をクロロホルムに懸濁させた。この懸濁液を濾過し、乾燥することにより、4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (134 mg, 52.7%) を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.45-1.58 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.84-4.03 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=0.9 Hz, 1H), 13.11 (br, 1H).

実施例495の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例496の化合物を合成した。

実施例496

- tert-ブチル-3-{ [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメート

MS : m/z = 373 (M+1)

実施例42(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例497の化合物を合成した。ただし、実施例496で得た tert-ブチル-3-{ [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル

カルバメートを原料に用いた。

実施例 497

N-(3-アミノシクロヘキシル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 273 (M+1)$

実施例 498

6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸の合成

- 10 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.67 g, 18.9 mmol) のメタノール (70 ml) 懸濁液を氷水で冷却し、塩化チオニル (7.0 ml, 96 mmol) を滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を室温に冷却すると固体が析出した。固体をろ取し、濾上物をメタノール (1回)、ヘキサン (2回) で流して減圧下乾燥することにより、ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.29 g, 78%) を得た。濾液より溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えて酢酸エチル (2回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、さらに、ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (0.916 g, 22%、total >99%) を得た。
- 15

(b) 4-(メトキシカルボニル)-2, 5-ジメチル安息香酸の合成

- 20 ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.95 g, 17.8 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液にメタノール (20 ml) を加えて水浴で冷却し、2N-水酸化リチウム水溶液 (9.8 ml, 19.6 mmol) をゆっくり加えて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残液に1N-塩酸を加えて pH 1~2 として酢酸エチル (x3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 25
- た。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、4-(メトキシカルボニル)-2, 5-ジメチル安息香酸 (2.77 g, 75%) を得た。

(c) メチル 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2, 5-ジメチル安息香酸の合成

実施例 4 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。

(d) メチル 4-アミノ-2,5-ジメチル安息香酸・一塩酸塩の合成

実施例 4 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

5 4-(メトキシカルボニル)-2,5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。

(e) メチル 4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチル安息香酸の合成

メチル 4-アミノ-2,5-ジメチル安息香酸・一塩酸塩 (0.600 g, 2.78 mmol) のジクロロメタン (8 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (1.16 ml, 8.32 mmol) を加えて氷水で冷却し、塩化アセチル (0.263 g, 3.35 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下した。室温として3時間攪拌したのち、さらに塩化アセチル (0.262 g, 3.34 mmol) を加えて1.5時間攪拌した。飽和重曹水に加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、メチル 4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチル安息香酸 (0.685 g, 99%) を得た。

(f) メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

メチル 4-(アセチルアミノ)-2,5-ジメチル安息香酸 (0.661 g, 2.99 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に無水酢酸 (0.85 ml, 9.01 mmol)、臭化n-ブチルアンモニウム (0.0502 g, 0.156 mmol)、酢酸カリウム (0.587 g, 5.98 mmol) を加えた後、亜硝酸イソアミル (0.458 g, 3.91 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液を加え、加熱還流して8時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィ- (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより、メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0731 g, 11%) を得た。

(g) 6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸
(0.0731 g, 0.315 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液
に、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.63 ml, 1.3 mmol) を加えて、
5 加熱還流して3時間攪拌した後、2N-水酸化リチウム水溶液 (0.63 ml,
1.3 mmol) を加えてさらに3時間攪拌した。溶液を水で希釈してジエチル
エーテルで洗浄し、水層に1N-塩酸を加えてpH 1~2として固体を析出した。
析出した固体を濾取し、濾上物を水で流して減圧下乾燥することにより、6-メ
チル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0514 g, 93%) を得た。

(h) 6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-イン
10 ダゾール-5-カルボキサミドの合成

6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0437 g, 0.2
48 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、テトラヒド
ロ-2H-ピラン-4-イルアミン・一塩酸塩 (0.0402 g, 0.292
mmol)、トリエチルアミン (0.07 ml, 0.5 mmol)、1-ヒドロキ
15 シベンズトリアゾール (0.0460 g, 0.340 mmol)、1-エチル-3-
(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.0606
g, 0.316 mmol) を加えて終夜攪拌した。飽和重曹水を加えてクロロホル
ム(x 3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してトル
エン(3回)で置換することにより固体を析出した。得られた固体を酢酸エチルに
20 懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより6-メチル-N-テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
(0.0587 g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.46-1.58 (2H, m),
1.75-1.82 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.39 (2H,
25 t d, $J=1.9, 11.6\text{ Hz}$), 3.83-3.90 (2H, m), 3.
91-4.02 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.73 (1H,
s), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$),
13.01 (1H, br).

実施例499

N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) (5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-4-イル) 酢酸エチルの合成

実施例317(d)で得た5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール(1.85 g, 7.48 mmol)およびクロロ酢酸エチル(960 μ l, 9.01 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液にtert-ブトキシカリウム(2.02 g, 18.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を-40℃にて15分かけて滴下し、-40℃にて1時間攪拌した。1N-塩酸を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1で溶出)で精製し、(5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-4-イル) 酢酸エチル(1.93 g, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.35 (2H, s), 5.76 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s).

(b) 4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

(5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-4-イル) 酢酸エチル(1.92 g, 5.76 mmol)のジオキサン(20 ml)溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(8.64 ml, 8.64 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチル、1N-塩酸を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸

ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、(5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-4-イル) 酢酸を得た。ここにN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml)、炭酸カリウム (800 mg, 5.79 mmol) を順次加え、50℃にて30分攪拌した。水、酢酸エチル、トルエン、1N-塩酸を加え、酢酸エチル/トルエン=1/1にて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (1.39 g, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.74 (1H, dd, J=2.7, 9.1 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.23 (1H, s).

(c) 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (1.06 g, 4.06 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に10% Pd-C (200 mg)、ギ酸アンモニウム (1.28 g, 20.3 mmol) を加え、1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、水、酢酸エチル、飽和重曹水を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (955 mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.74 (3H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53 (1H, m), 3.51 (2H, br), 3.72 (1H, m), 4.01 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J=2.7, 9.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.90 (1H, s).

(d) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イ

ル) - 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (400 mg, 1.73 mmol)、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (410 mg, 1.90 mmol) の
 5 1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (477 mg, 2.25 mmol)、酢酸 (99 μ l, 1.73 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。反応液を飽和重曹水へあけた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒
 10 を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/2 で溶出) にて精製し、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (283 mg, 38%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.62-1.85 (7H, m), 1.99-
 15 2.23 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.23 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.73 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J=2.6, 9.6 Hz), 6.83 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.91 (1H, s).

20 実施例 500

N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - 4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 499 で得た N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-
 25 1H-インダゾール-5-アミン (273 mg, 0.634 mmol) のジクロロメタン (9 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を順次加えて室温で30分攪拌した。その後トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えさらに30分間攪拌後、飽和重曹水へあけクロロホルムにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー (200 x

200 x 0.5 mm 6枚、クロロホルム/メタノール=6/1で展開)にて精製し、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(142 mg, 65%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.72 (2H, m), 1.99-2.23 (6H, m), 2.33 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.69 (1H, s), 4.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.17-7.40 (6H, m), 7.90 (1H, s), 12.57 (1H, s).

10 実施例501

N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 実施例500で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(130 mg, 0.375 mmol)のエタノール(10 ml)溶液に、10% Pd-C (26 mg)、ギ酸アンモニウム(118 mg, 1.87 mmol)を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/アンモニア水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(84 mg, 88%)を得た。

MS: $m/z = 25$ ($M+1$)

実施例502

- 25 N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例501で得たN-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(74 mg, 0.289 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、炭酸カリウム(122 mg, 0.883 mmol)、n-プロピルブロミド(40 μ l, 0.4

40 mmol) を順次加えて室温で15時間攪拌した。ろ過により固形分を除いた後にトルエン共沸により減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5)。

次いで分取薄層クロマトグラフィ (200 x 200 x 0.5 mm 2枚、クロロ

- 5 ホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開) にて精製し、N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン (36 mg, 42%) を得た。

MS: $m/z = 299$ ($M+1$)

実施例503

- 10 1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 1-(メチルスルホニル)-5-ニトロ-1H-インダゾールの合成

- 5-ニトロインダゾール (979 mg, 6.00 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 懸濁液に、
15 0℃でメタンスルホニルクロリド (887 μ l, 7.20 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。メタンスルホニルクロリド (222 μ l, 1.80 mmol) を追加した後に更に1時間攪拌した。飽和重曹水に注ぎ反応を停止し、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。メタノール洗浄にて精製することにより、1-(メチルスルホニル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (1.16 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.41 (3H, s), 8.23 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=2.2, 9.4$ Hz), 8.47 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=2.2$ Hz)。

(b) 1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 25 1-(メチルスルホニル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (1.00 g, 4.15 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に、10% Pd-C (100 mg)、ギ酸アンモニウム (1.57 g, 24.9 mmol) を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

にて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミン (425 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.27 (3H, s), 5.26 (2H, br), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s).

(c) 1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミン (163 mg, 0.772 mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (150 mg, 0.924 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (242 mg, 3.85 mmol)、酢酸 (220 μl , 3.84 mmol) を順次加えて室温で4日間攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1)、分取薄層クロマトグラフィー (200 x 200 x 0.5 mm 2枚、クロロホルム/メタノール=4/1 で展開)、およびLC/MSによる分取 (0.05%トリフルオロ酢酸含有水-0.035%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル 10%-100%グラジェント、分取後アンモニア水/酢酸エチルで有機層抽出) にて順次精製することにより、1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン (8 mg, 3%) を得た。

MS: $m/z = 363$ ($M+1$)

25 実施例504

3-ブロモ-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾールの合成

5-ニトロ-1H-インダゾール (3.26 g, 20.0 mmol)、ジオキサ

ン (60 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の混合溶液に臭素 (0.75 ml, 14.6 mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を 0℃ にて滴下し、0℃ にて 30 分、室温にて 3.5 時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液を固体が析出してくるまで注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルに懸濁させた後、0.1N-水酸化ナトリウム水溶液にて抽出した。6 回抽出後水層を合わせ、塩酸にて酸性にした後に酢酸エチルにて再抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (0.93 g, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.79 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J=2.2, 9.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 14.03 (1H, br).

(b) 3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミンの合成

3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (181 mg, 0.748 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、二塩化スズ・二水和物 (846 mg, 3.75 mmol) を加えて 70℃ にて 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルを加えセライトろ過により不溶物を除去した。酢酸エチル/トルエンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより 3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミン (110 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 5.01 (2H, br), 6.53 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.1, 8.9\text{ Hz}$), 12.90 (1H, br).

(c) 3-ブロモ-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミン (106 mg, 0.500 mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン (100 mg, 0.598 mmol) のジクロロエタン (3 ml) 懸濁液に、

- トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg, 0.750 mmol)、酢酸 (29 μ l, 0.507 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/10/5) および分取薄層クロマトグラフィー (200 x 200 x 0.5 mm、クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開) にて精製し、3-ブロモ-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン (2 mg, 1%) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.53 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.09-2.22 (4H, m), 2.49 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.51 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$).
- 15 実施例505
- N-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) メタンサルホンアミドの合成
- (a) N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-
- 20 アミンの合成
- 実施例317 (e) で得た1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (335 mg, 1.54 mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン (300 mg, 1.85 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4
- 25 84 mg, 7.70 mmol)、酢酸 (440 μ l, 7.68 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5) にて精製することによりN-(8-プロピル-8-ア

ザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (413 mg, 73%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.56-1.89 (6H, m), 2.02-2.63 (8H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 3.70-3.83 (4H, m), 4.01 (1H, m), 5.65 (1H, dd, J=2.3, 9.2 Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, s).

(b) N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミドの合成

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (37 mg, 0.100 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液にメタンスルホン

ルクロリド (0.10 ml, 1.29 mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー (200 x 200 x 0.5 mm, 2枚、クロロホルム/メタノール=20/1で展開) にて精製し、N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミド (20 mg, 44%) を得た。

MS : m/z = 447 (M+1)

(c) N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) メタンスルホンアミドの合成

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー 3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミド (19 mg, 0.0425 mmol) のジクロロメタン (0.8 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 ml) を加えて室温で1.5時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩

水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー（200 x 200 x 0.5 mm、クロロホルム／メタノール＝9／1で展開）にて精製し、N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）メタンスルホン
5 アミド（6 mg, 40%）を得た。

MS : $m/z = 363$ (M+1)

実施例506

N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルアセトアミドの合成

- 10 (a) N-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミドの合成

- 実施例505（a）で得たN-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン（37 mg, 0.100 mmol）のピリジン（1
15 ml）溶液に、無水酢酸（0.50 ml）を加えて室温で17時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー（200 x 200 x 0.5 mm、2枚、クロロホルム／メタノール＝6／1で展開）
20 にて精製し、N-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミド（35 mg, 85%）を得た。

MS : $m/z = 411$ (M+1)

- (b) N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-ア
25 ザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）アセトアミドの合成

N-（8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミド（35 mg, 0.0853 mmol）のジクロロメタン（0.8 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（0.2 ml）を加えて室温で1.5時間

攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)アセトアミド(18mg, 64%)を得た。

5 MS: $m/z = 327$ (M+1)

実施例507

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミドの合成

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)安息香酸(80.0mg, 0.316mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)溶液に28%アンモニア水溶液(57.6mg, 0.948mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(58mg, 0.379mmol)、及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(73mg, 0.379mmol)を順次加え室温で20時間攪拌した。反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン(2/2/1)で抽出し、有機相を5%重炭酸ナトリウム水溶液と5%食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた組成生物(75mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1~20/1で溶出)で精製し、2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミド(66mg, 83%)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 6.71 (1H, t-like, $J=7.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

実施例507の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例508~実施例513の化合物を合成した。

実施例508

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-N-メチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.01 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 6.17 (1H, br s), 6.72 (1H, dt-like, $J=1.3$,

8. 1 Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4 Hz), 7. 2
2 (1H, dt-like, J=1. 3, 8. 4 Hz), 7. 28 (1H,
dd, J=1. 8, 8. 8 Hz), 7. 40 (1H, dd, J=1. 5, 7. 9
Hz), 7. 46 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 58 (1H, d, J=
5 1. 8 Hz), 8. 00 (1H, d, J=0. 92 Hz), 9. 38 (1H,
br s), 10. 08 (1H, br s).

実施例509

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N-イソブチルベンズアミド
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0. 99 (6H, d, J=6. 6 Hz),
 10 1. 92 (1H, m), 3. 28 (2H, t-like, J=6. 4 Hz),
 6. 33 (1H, br t), 6. 72 (1H, dt-like, J=1.
 3, 8. 3 Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4 Hz), 7.
 20-7. 27 (2H, m), 7. 41-7. 47 (2H, m), 7. 56
 (1H, d, J=1. 8 Hz), 8. 01 (1H, d, J=0. 7 Hz), 9.
 15 33 (1H, br s), 10. 73 (1H, br s).

実施例510

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N- (2, 2, 2-トリフルオ
 ロエチル) ベンズアミド
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 4. 07-4. 18 (2H, m), 6. 4
 20 4 (1H, m), 6. 75 (1H, t-like, J=7. 5 Hz), 7.
 11 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 25-7. 30 (2H, m), 7.
 45-7. 50 (2H, m), 7. 58 (1H, d, J=1. 3 Hz), 8. 0
 2 (1H, s), 9. 27 (1H, br s), 10. 13 (1H, br
 s).

25 実施例511

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2- (1H-インダゾール-5-イル
 アミノ) ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2. 29 (6H, s), 2. 54 (2H,
 t, J=5. 9 Hz), 3. 51 (2H, m), 6. 73 (1H, t-

like, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.88 (1H, bm), 7.13 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{ Hz}$), 7.44–7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 9.48 (1
5 H, br s).

実施例 512

N-[2-(モルフォリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, m), 6.82 (1H, dt-like, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.15–7.21 (4H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

実施例 513

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.57–1.61 (2H, m), 2.01–2.05 (2H, m), 2.16–2.23 (2H, m), 2.85–2.89 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (1H, m), 6.04 (1H, bd, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dt-like, $J=1.1, 8.1\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.1, 8.4\text{ Hz}$), 7.21–7.33 (7H, m), 7.39 (1H, dd, $J=1.3, 7.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$), 9.35 (1H, br s).

25 実施例 148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 514の化合物を合成した。ただし、原料として実施例 513で合成したN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミドを用いた。

実施例 514

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N-ピペリジン-4-イルベン
ズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.39-1.52 (2H, m), 2.0
5 5-2.09 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.12-
3.16 (2H, m), 4.01-4.11 (1H, m), 6.08 (1H,
b d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.73 (1H, t-like, $J=7.4\text{ Hz}$),
7.15 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22-7.29 (2H, m),
7.41 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$),
7.57 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.36 (1H,
10 b r s).

実施例515

N- {2- [(4-ベンジルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル} -
1H-インダゾール-5-アミンの合成

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (102mg, 0.4
15 02mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) 溶液に1-ベン
ジルピペラジン (210 μ l, 1.21mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリ
アゾール (74mg, 0.484mmol), 1-エチル-3- (3-ジメチル
アミノプロピル) -カルボジイミド・塩酸塩 (94mg, 0.490mmol)
を順次加えて室温で21時間攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水溶液 (10
20 ml) に溶解後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン (2/2/1、1
0ml) で2回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減
圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ
ロホルム/メタノール=100/3で溶出) で精製し、N- {2- [(4-ベン
ジルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル} -1H-インダゾール-5
25 -アミン (162mg, 100%) を得た。

MS: $m/z = 412$ ($M+1$)

実施例515の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例516～実施例
519の化合物を合成した。

実施例516

N- (2-ヒドロキシエチル) -2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.31 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.72 (1H, m), 6.72 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.51 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, br), 9.67 (1H, s), 12.98 (1H, s).

実施例 517

10 1- [2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンゾイル] ピペリジン-4-オール

MS : $m/z = 337$ ($M+1$)

実施例 518

15 N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 3.50-3.86 (8H, m), 6.87 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.19-7.27 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.91 (1H, s).

20 実施例 519

トランス-N- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.18-1.46 (4H, m), 2.26 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.60 (1H,

s), 12.98 (1H, s).

実施例520

N-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 5 実施例515で得たN-{2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-インダゾール-5-アミン(127mg, 0.309mmol)のエタノール(5ml)溶液に10% Pd-C(20mg)、ギ酸アンモニウム(98mg, 1.55mmol)を加えて2時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、N-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン(56mg, 57%)を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.61 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.84 (1H, t, J=7.3Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.7Hz), 7.36 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, s), 12.89 (1H, s).

実施例521

4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)安息香酸の合成

- 20 (a) 4-{1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ}安息香酸 tert-ブチルの合成

- 25 窒素置換した二口フラスコ内に、tert-ブチル 4-ブロモ安息香酸(257mg, 1.00mmol)、トルエン(2ml)、18-クラウン-6(380mg, 1.40mmol)、実施例317(e)で得た1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-インダゾール-5-アミン(261mg, 1.23mmol)、tert-ブトキシナトリウム(135mg, 1.40mmol)を順次加えた。再度窒素置換後にトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)(52mg, 0.050mmol)、(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(94mg, 0.

15 1 mmol) を加えた。三度窒素置換後に 80℃で 8 時間攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈し、セライトろ過により固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1 で溶出）にて精製し、4- {1- (2- テトラヒドロピラニ
5 ル) - 1H- インダゾール- 5- イルアミノ} 安息香酸 tert- ブチル (218 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.57 (9H, s), 1.73 (3H, m), 2.11 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.03 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J=2.5, 9.5$
10 Hz), 5.97 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s).

(b) 4- (1H- インダゾール- 5- イルアミノ) 安息香酸の合成

4- {1- (2- テトラヒドロピラニル) - 1H- インダゾール- 5- イルア
15 ミノ} 安息香酸 tert- ブチル (205 mg, 0.521 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。飽和重曹水／酢酸エチルに滴下した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。少量のメタノールを含むクロロホルムを加えて洗浄後、ろ取する事により 4-
20 (1H- インダゾール- 5- イルアミノ) 安息香酸 (46 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 6.92 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.59 (1H, s).

25 実施例 521 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 522 の化合物を合成した。

実施例 522

3- (1H- インダゾール- 5- イルアミノ) 安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.14-7.18 (2H, m), 7.

2.8 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.48–7.53 (2H, m),
7.95 (1H, s), 8.19 (1H, s).

実施例523

N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-
5 イндаゾール-5-アミンの合成

(a) 1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オンの合成
(CVA-3878)

テトラヒドロチオピラン-4-オン (0.500 g, 4.30 mmol) の酢酸
エチル (5 ml) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (1.859 g, 10.8
10 mmol) の酢酸エチル (13 ml) 溶液を、発熱で還流しない程度の速度で滴
下して終夜撹拌した。溶液を氷浴で冷却し、析出した固体を濾取、濾上物を冷却
した酢酸エチルで流したのち、減圧下にて乾燥することにより、1,1-ジオキ
シドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン (0.430 g, 67%) を得
た。

15 (b) N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)
-1H-インダゾール-5-アミンの合成 (CVA-3879)

1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン (0.400
g, 2.70 mmol) の1,2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、5-アミノ
インダゾール (0.360 g, 2.70 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素
20 ナトリウム (0.801 g, 3.78 mmol) を加えて氷浴で冷却し、酢酸 (0.
16 ml, 2.8 mmol) を加えて終夜撹拌した。飽和重曹水を加えて、析出
した固体を濾取、濾上物を水で洗浄した。濾上物をメタノールに懸濁して50℃
で撹拌洗浄し、室温に冷却して濾取し、濾上物をジエチルエーテルで2回洗浄し
たのち、減圧下にて乾燥することにより、N-(1,1-ジオキシドテトラヒド
25 ロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-アミン (0.3
55 g, 50%) を得た。

融点: 254~256℃

実施例524

N-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-イン

ダゾールー 5-アミンの合成

実施例 5 2 3 における、メタノール洗浄後の濾液より溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール＝10/1で溶出）で精製することにより、N-（1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオ
5 ピラン-4-イル）-1H-インダゾール-5-アミン（0.0648 g, 10%）を得た。

融点：220～222℃

実施例 5 2 5

N-（8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクト-3-イル）-1H-インダゾ
10 ルー 5-アミンの合成

ヨウ素（0.488 g, 1.92 mmol）のヘキサメチルジシラン（0.560 g, 3.83 mmol）溶液を110℃に加熱し、紫色溶液が無色になるまで攪拌した。室温に冷却し、実施例 1 4 で得た 3-（1H-インダゾール
15 5-イルアミノ）-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-カルボン酸エチル（0.200 g, 0.637 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（6 ml）溶液を加え、50℃に加熱して7時間攪拌した。室温に冷却してメタノールを加えてクエンチした後溶媒を減圧留去し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた。溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メ
20 タノール/30%-アンモニア水＝100/10/1で溶出）で精製することにより、N-（8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクト-3-イル）-1H-インダ
ゾール-5-アミン（0.0893 g, 58%）を得た。

融点：236～238℃

実施例 5 2 6

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

25 5-アミノ-1H-インダゾール（40 mg, 0.300 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（1 ml）溶液にアセトン（25 μ l, 0.340 mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（83 mg, 0.392 mmol）、酢酸（18 μ l, 0.314 mmol）を順次加えて室温で20時間攪拌した。飽和重曹水（4 ml）にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。減圧下溶媒を

留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝１００／２で溶出）で精製し、N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-アミン（４０mg，７６％）を得た。

MS : $m/z = 176$ (M+1)

- 5 実施例５２６の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例５２７～実施例５４１の化合物を合成した。

実施例５２７

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 188$ (M+1)

- 10 実施例５２８

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 202$ (M+1)

実施例５２９

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-アミン

- 15 MS : $m/z = 230$ (M+1)

実施例５３０

N-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 244$ (M+1)

実施例５３１

- 20 N-(2-メトキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 246$ (M+1)

実施例５３２

N-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-5-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 25 MS : $m/z = 248$ (M+1)

実施例５３３

tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)シクロヘキシルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.10-1.30 (4H, m) , 1.

3.7 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.23 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 12.54 (1H, s).

実施例 534

N, N-ジシクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 270$ ($M+1$)

実施例 535

10 N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 307$ ($M+1$)

実施例 536

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

15 MS: $m/z = 243$ ($M+1$)

実施例 537

N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 273$ ($M+1$)

20 実施例 538

N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 271$ ($M+1$)

実施例 539

25 N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 257$ ($M+1$)

実施例 540

3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-メチル-8-アザビシクロ

[3. 2. 1] オクタン-6-オール

MS : $m/z = 273$ (M+1)

実施例 5 4 1

エチル 3-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)メチル]-8-アザビ

5 シクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルバメート

MS : $m/z = 329$ (M+1)

実施例 5 4 2

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)プロパン-1, 3-ジオールの合成

- 10 実施例 5 3 2 で得た N-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル)-1H-インダゾール-5-アミン (23 mg, 0.0930 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に 1N-塩酸 (1 ml) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出することにより、2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)プロパン-1, 3-ジオール (1.6 mg, 84%) を得た。

MS : $m/z = 208$ (M+1)

実施例 5 4 3

2-(1H-インダゾール-5-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン・ニトリフルオロ酢酸塩の合成

- 20 実施例 5 3 3 で得た tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)シクロヘキシルカルバメート (25 mg, 0.0757 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて室温で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル洗浄、ろ過することにより、2-(1H-インダゾール-5-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン・ニトリフルオロ酢酸塩 (32 mg, 91%) を得た。

MS : $m/z = 231$ (M+1)

実施例 5 4 4

N-ピペリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 5 3 5 で得た N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-イン

ダゾール-5-アミン (463 mg, 1.51 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、10% Pd-C (50 mg)、ギ酸アンモニウム (952 mg, 15.1 mmol) を順次加えて2時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-ピペリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-アミン (241 mg, 74%) を得た。

MS: $m/z = 217$ (M+1)

実施例 545

- 10 N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

ヘキサメチルジシラン (864 mg, 5.90 mmol) にヨウ素 (599 mg, 2.36 mmol) を加えて攪拌しながら70℃まで過熱した。激しく反応後溶液の色がほぼ無くなった頃室温に戻し、実施例 541 で得たエチル 3-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ) メチル] -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルバメート (386 mg, 1.18 mmol) のジクロロエタン (8 ml) 溶液を加えて、50℃にて5時間攪拌した。氷冷下、メタノール (4 ml) を加えて反応を停止した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル) -1H-インダゾール-5-アミン (258 mg, 85%) を得た。

MS: $m/z = 257$ (M+1)

実施例 546

- 25 N-(8-(2-フェノキシエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 525 で得たN-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (30 mg, 0.124 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液に炭酸カリウム (52 mg, 0.376

- mmol)、2-フェノキシエチルブロミド(38mg, 0.189mmol)を順次加えて室温で20時間攪拌した。ろ過にて固形物を除去し、トルエンと共沸させることにより減圧下ジメチルホルムアミドを留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20/1/1で溶出)で精製し、N-(8-(2-フェノキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(40mg, 89%)を得た。

MS: $m/z = 377$ (M+1)

- 実施例546の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例547~実施例567の化合物を合成した。

実施例547

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 285$ (M+1)

- 15 実施例548

N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 285$ (M+1)

実施例549

- 20 N-(8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 299$ (M+1)

実施例550

- 25 N-[8-(シクロブチルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-5-アミン

MS: $m/z = 311$ (M+1)

実施例551

N-[8-(シクロヘキシルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 339 (M+1)$

実施例 5 5 2

N- [8- (2-フェニルエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー
3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

5 MS : $m/z = 347 (M+1)$

実施例 5 5 3

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクトー8-イル] エタノール

MS : $m/z = 287 (M+1)$

10 実施例 5 5 4

3- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクトー8-イル] プロパン-1-オール

MS : $m/z = 301 (M+1)$

実施例 5 5 5

15 N- [8- (2-メトキシエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクトー
3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 301 (M+1)$

実施例 5 5 6

20 N- [8- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) -8-アザビシク
ロ [3. 2. 1] オクトー3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 341 (M+1)$

実施例 5 5 7

3- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクトー8-イル] プロパンニトリル

25 MS : $m/z = 296 (M+1)$

実施例 5 5 8

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクトー8-イル] アセトアミド

MS : $m/z = 300 (M+1)$

実施例 5 5 9

N- (8-エチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H
-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 271$ (M+1)

5 実施例 5 6 0

N- (8-アリル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H
-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 283$ (M+1)

実施例 5 6 1

- 10 N- (8-ブト-3-エニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル)
-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 297$ (M+1)

実施例 5 6 2

- N- [8- (3-メチルブト-2-エニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1]
15 オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 311$ (M+1)

実施例 5 6 3

N- [8- (シクロプロピルメチル) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-
3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

- 20 MS : $m/z = 297$ (M+1)

実施例 5 6 4

1- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクト-8-イル] プロパン-2-オール

MS : $m/z = 301$ (M+1)

- 25 実施例 5 6 5

[3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2.
1] オクト-8-イル] アセトニトリル

MS : $m/z = 282$ (M+1)

実施例 5 6 6

4- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] ブタンニトリル

MS : $m/z = 310$ ($M+1$)

実施例 567

- 5 N- [8- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 325$ ($M+1$)

実施例 568

- 10 N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 525 で得た N- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (73 mg, 0.301 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 懸濁液にベンズアルデヒド (37 μ l, 0.364 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (127 mg, 0.599 mmol) を加え室温で 25 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。冷メタノールにて洗浄し、ろ取する事により、N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (52 mg, 52%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.68 (2H, m), 2.01 (6H, m), 3.06 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.21 (1H, br), 6.47 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.18-7.40 (6H, m), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s).

- 25 実施例 568 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 569 ~ 実施例 572 の化合物を合成した。

実施例 569

N- (8-シクロブチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 297$ ($M+1$)

実施例 570

N-(8-シクロペンチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

5 MS : $m/z = 311$ ($M+1$)

実施例 571

N-(8-シクロヘキシル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 325$ ($M+1$)

10 実施例 572

N-(8-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 327$ ($M+1$)

実施例 573

15 2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル]-2-オキソエタノールの合成

実施例 525 で得た N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (100 mg, 0.413 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液にヒドロキシ酢酸 (32 mg, 0.42

20 1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (76 mg, 0.496

mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (95 mg, 0.496 mmol) を順次加えて室温で23時間攪拌した。飽和重曹水に反応液を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を

25 得た。分取薄層クロマトグラフィー (200 x 200 x 0.5 mm 4枚、クロロホルム/メタノール=15/1で展開) にて精製し、2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル]-2-オキソエタノール (13 mg, 11%) を得た。

MS : $m/z = 301$ ($M+1$)

実施例 5 7 3 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 7 4 ～実施例 5 7 5 の化合物を合成した。

実施例 5 7 4

N- [8- (2-メトキシアセチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト
5 - 3-イル] - 1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 5 7 5

N- [8- (2-フェノキシアセチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オク
ト-3-イル] - 1H-インダゾール-5-アミン

10 MS : $m/z = 377$ (M+1)

実施例 5 7 6

N- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イル) - 1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩の合成

実施例 5 3 6 で得た N- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イ
15 ル) - 1H-インダゾール-5-アミン (178mg, 0.73mmol) のメ
タノール (5ml) 溶液に 1N-塩酸/ジエチルエーテル (3ml) 加えて室温
で 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル (15ml) を加えた後、生じた固体をろ
取し、ジエチルエーテル洗浄、乾燥することにより、N- (1-アザビシクロ
[2. 2. 2] オクト-3-イル) - 1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸
20 塩 (210mg, 91%) を得た。

融点 : 184 ~ 188℃

実施例 5 7 6 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 5 7 7 の化合物
を合成した。ただし、実施例 5 5 3 で得た 2- [3- (1H-インダゾール-5
-イルアミノ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] エタノー
25 ルを原料に用いた。

実施例 5 7 7

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) - 8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクト-8-イル] エタノール・二塩酸塩

融点 : 154 ~ 157℃

実施例 576 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 578 の化合物を合成した。ただし、実施例 547 で得た N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

5 実施例 578

N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点：198～203℃

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す

- 10 実施例 579～580 の化合物を合成した。ただし、実施例 469 で得た 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 579

5- (4-アゼパニルオキシ) -4-メトキシ-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 57 (1H, m), 1. 83-2. 02 (5H, m), 2. 85-3. 00 (3H, m), 3. 14 (1H, m), 4. 04 (3H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 10 (2H, s), 8. 15 (1H, s), 13. 00 (1H, br s).

- 15

実施例 580

4-メトキシ-5- (4-ピペリジニルオキシ) -1H-インダゾール・一塩酸

- 20 塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 85 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 03 (2H, m), 3. 24 (2H, m), 4. 08 (3H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 14 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 19 (1H, s),

- 25 8. 82 (2H, br s).

実施例 372 (b)、実施例 377、実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 581 の化合物を合成した。ただし、実施例 469 で得た 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 581

4-メトキシ-5-(3-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール・一塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.64 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.12 (3H, s), 4.30 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 9.02 (1H, br s).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例582～実施例583の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例582

trans-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.11 (1H, m), 1.30-1.56 (5H, m), 1.65 (3H, m), 1.96 (1H, m), 3.04 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.46 (1H, m), 7.09 (2H, s), 8.10 (1H, s), 12.95 (1H, br s).

実施例583

cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.89 (1H, m), 1.04-1.23 (3H, m), 1.45 (2H, br s), 1.68 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.08 (2H, s), 8.11 (1H, s), 12.96 (1H, br s).

実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例584～実施例585の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 584

trans-4-[(4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.30-1.53 (4H, m), 1.94-2.06 (4H, m), 3.04 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.04 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (3H, br s), 8.13 (1H, s).

実施例 585

10 *cis*-4-[(4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.55 (2H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 3.07 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, m), 7.11 (2H, s), 7.92 (3H, br s), 8.15 (1H, s).

実施例 365、実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 586～実施例 588 の化合物を合成した。ただし、実施例 474 で得た 4-(トリフルオロメチル)-1*H*-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 586

20 *trans*-4-{[4-(トリフルオロメチル)-1*H*-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン

MS: m/z = 300 (M+1)

実施例 587

25 *cis*-3-{[4-(トリフルオロメチル)-1*H*-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン

MS: m/z = 300 (M+1)

実施例 588

cis-4-{[4-(トリフルオロメチル)-1*H*-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 300 (M+1)$

実施例 589

5- (アゼパン-3-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールの合成

(a) エチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキシエチル) アミノ]

5 ペンタノエートの合成

窒素雰囲気下、室温においてN-ベンジルグリシン エチルエステル (2.0 g, 0.0103 mol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.73 ml, 0.01243 mol)、5-ブロモ吉草酸 エチルエステル (1.72 ml, 0.0109 mol) を加え60℃に加温、1時間後還流した。9時間後、減圧濃縮し得られた残渣を水 (200 ml)、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、エチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキシエチル) アミノ] ペンタノエート (1.2473 g, 37%) を得た。

15 (b) エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-2-カルボキシレート および エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、室温においてトルエン (100 ml) に21% w t. ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (1.23 ml, 3.31 mmol) を加え、ディーン・スタークトラップを用いて還流した。これにエチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキシエチル) アミノ] ペンタノエート (965.9 mg, 3.01 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液を1.5時間かけて滴下した。3時間後、21% w t. ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (1.23 ml, 3.31 mmol) を追加した。さらに1時間後、トルエン (30 ml) を加熱留去した。5時間後、反応溶液を水 (200 ml) 注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4-カルボキシレート (158.5 mg, 19%)、およびエチル 1-ベンジル-3-オ

キソアゼパン-2-カルボキシレート (213.8 mg, 含量=約75%) を得た。

(c) 1-ベンジルアゼパン-3-オンの合成

窒素雰囲気下、室温においてエチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4
5 -カルボキシレート (150 mg, 0.545 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液に、75%-硫酸水溶液 (2 ml) を加え、120℃に昇温した。3 時間後、反応終了を確認し降温した。また窒素雰囲気下、室温においてエチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-2-カルボキシレートの混合物 (200 mg, 含量=約75%) のエタノール (1 ml) 溶液に、75%-硫酸水溶液
10 (2 ml) を加え、120℃に昇温した。12時間後、反応終了を確認し降温し、先の反応溶液と合わせて氷に注ぎ、2M-水酸化ナトリウム水溶液で pH=8 とした。これを、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、1-ベンジルアゼパン-
15 3-オン (118.1 mg, 53%) を得た。

(d) 1-ベンジルアゼパン-3-オール合成

窒素雰囲気下、0℃において1-ベンジルアゼパン-3-オン (15 mg, 0.0738 mmol) のジエチルエーテル (1 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 mg, 0.0369 mmol) を加え、室温に昇温した。30分
20 後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えた。これをセライトろ過し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製、1-ベンジルアゼパン-3-オール (16.2 mg, 100%) を得た。

(e) tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの
25 合成

窒素雰囲気下、室温において1-ベンジルアゼパン-3-オール (1.072 g, 5.22 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に、10%-Pd/C 50% wet (500 mg)、ギ酸アンモニウム (2.0 g) を加え、還流した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し得られたろ液を減圧濃縮した。これを減圧

乾燥し得られた残渣のジクロロメタン (25 ml) 溶液に、0℃にてジ-tert-ブチルジカルボネート (1.32 ml, 5.74 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。2.5時間後、水 (100 ml) に移しクロロホルム (50 ml × 2) で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (946.7 mg, 84%) を得た。

(f) 5-(アゼパン-3-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成

- 10 窒素雰囲気下、0℃において実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (69 mg, 0.466 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (146 mg, 0.559 mmol)、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.466 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (101
- 15 μ l, 0.512 mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得ら
- 20 れたオイルをメタノール (2 ml) に溶解し、4N-塩酸-ジオキサン (2 ml) を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、2M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し pH=10 とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール (5 ml) に溶解し、シリカゲル (1 g) を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25 (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-(アゼパン-3-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾール (45.1 mg, 39%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3220, 2941, 1512, 1217, 715.

実施例 590

trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナミンの合成

(a) *cis*-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩の合
5 成

3-アジド-4, 4-ジメチルシクロヘキサノン (700mg, 4.2
mmol) のメタノール (10ml) に水素化ホウ素ナトリウム (4.2
mmol, 160mg) を室温にて少量ずつ添加し、そのまま20分攪拌した。
反応液を酢酸エチル (100ml) にて希釈し、飽和食塩水 (100ml x 2)
10 にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて有機層を脱水乾燥し不溶物をろ去した
後、ろ液を全量約10mlまで減圧下濃縮した。メタノール (30ml) で希釈
した後、10%パラジウム炭素 (50%wet, 200mg) を添加し水素雰
囲気下にて室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下
濃縮し得られた残渣を1*N*-HCl エーテル溶液にて塩酸塩化することにより、
15 *cis*-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (720
mg, 95%, 約15%の*trans*異性体を伴う) を白色粉末として得た。
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ; 0.85 (3H, s), 0.98
(3H, s), 1.05-1.80 (5H, m), 1.90-2.00 (1
H, m), 2.79 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.80 (1
20 H, brs), 7.99 (3H, m).

(b) *cis*-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1
H-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオンの合成

cis-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (500
mg, 2.8mmol) の水 (10ml) 溶液にアセトニトリル (5ml)、
25 炭酸カリウム (3.1mmol, 423mg) および*N*-カルボエトキシフタル
イミド (3.1mmol, 670mg) を添加しそのまま2時間攪拌した。析出
した結晶をろ取した後、クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶すること
により *cis*-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1*H*-
イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオン (400mg, 53%, 約10%の

trans 異性体を伴う) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.90 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.30–1.75 (5H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 2.84 (1H, q, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.69 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J=3.1, 13.0\text{ Hz}$), 7.65–7.90 (4H, m).

(c) *trans*-2-{2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオンの合成

10 実施例402で得た4-メチル-1*H*-インダゾール-5-オール (500 mg, 1.83 mmol) のトルエン (8 ml) 溶液に、室温にて *cis*-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオン (400 mg, 1.5 mmol)、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (494 mg, 2.1 mmol) を添加し、100℃に
15 昇温した。7時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムに溶解し、1*M*-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。再び、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*trans*-2-{2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダ
20 ゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオン (360 mg, 61%, 約10%の *cis* 体を伴う) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.00 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.35–1.50 (1H, m), 1.70–2.20 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.05 (1H, dt, $J=2.6, 13.5\text{ Hz}$), 4.65–4.78 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67–7.75 (2H, m), 7.76–7.85 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 10.04 (1H, br s).

(d) *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオンの合成

ルー5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

- trans*-2- {2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオンに、室温にて30%-メチルアミン/エタノール (10 ml) を加え、8時間還流した。反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水溶液) = 20/1 で溶出) で精製し、*trans*-2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (143 mg, 60%, 約10%の*cis*体を伴う) を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 0.79 (3*H*, *s*), 0.94 (3*H*, *s*), 1.10-1.90 (6*H*, *m*), 2.39 (3*H*, *s*), 2.74 (1*H*, *dd*, *J*=4.1, 10.4 Hz), 4.49 (1*H*, *m*), 7.09 (1*H*, *d*, *J*=8.8 Hz), 7.27 (1*H*, *d*, *J*=8.8 Hz), 7.99 (1*H*, *d*, *J*=0.9 Hz), 12.85 (1*H*, *br s*).

実施例591

cis-2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサナミンの合成

- (a) *trans*-3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) -4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート

- 実施例590にて得られた*cis*-2- (5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル) -1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*)-ジオン (500 mg, 1.83 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、3℃にて4-ニトロ安息香酸 (321 mg, 1.05 mmol)、トリフェニルホスフィン (576 mg, 2.20 mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (1.00 ml, 2.20 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*trans*-3- (1, 3-ジオ

キソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (509mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.90 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.30-2.00 (6H, m), 2.85 (1H, q, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.69 (1H, m), 4.05 (1H, dd, $J=3.5, 13.4\text{ Hz}$), 7.66-7.75 (2H, m), 7.78-7.87 (2H, m).

(b) trans-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの合成

trans-3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (420mg, 1.00mmol) のメタノール (10ml) とテトラヒドロフラン (10ml) の混合懸濁液に、3℃にて28%-ナトリウムメトキシド (0.24ml, 1.00mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて35分攪拌した。反応液に0.5M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、 $\text{pH}=4$ とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、trans-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (231mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.93 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.25-1.40 (2H, m), 1.55-2.00 (4H, m), 3.04 (1H, dt, $J=2.9, 13.7\text{ Hz}$), 4.31 (1H, m), 4.55 (1H, dd, $J=3.5, 13.4\text{ Hz}$), 7.67-7.75 (2H, m), 7.76-7.87 (2H, m).

(c) cis-2-{2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン

実施例590(c)の方法に準じて反応を行ない合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.92 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.20–2.20 (5H, m), 2.51 (3H, s), 3.04 (1H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67–7.75 (2H, m), 7.76–7.85 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=0.9\text{ Hz}$).

(d) *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例590 (d) の方法に準じて反応を行ない合成した。

10 融点: 170~171°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.79 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.00–1.60 (6H, m), 1.70–1.95 (2H, m), 2.30 (1H, dd, $J=3.7, 11.9\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 3.98 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 12.87 (1H, brs).

実施例592

1- {4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩の合成

20 (a) 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサンカルボン酸メチルの合成

4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル (*cis/trans* 混合物、5.00 g, 31.6 mmol) とイミダゾール (4.30 g, 63.2 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (5.72 g, 37.9 mmol) を室温で加えてその温度で5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル/トルエン=1/1溶液と水を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサンカルボン酸メチルを得た (8.66 g, 100%)。

(b) (4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メタノールの合成

4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサノール (2.50 g, 9.18 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (696 mg, 18.4 mmol) を加えた。室温まで昇温させた後、一晚攪拌を行った。反応終了後、水、15%水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。生じた固体を濾過にて除き、減圧下留去することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) にて精製し、(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メタノール (2.08 g, 93%) を得た。

(c) 2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メタノール (1.00 g, 4.09 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.18 g, 4.50 mmol) およびフタルイミド (722 mg, 4.91 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を室温で30分攪拌した。その反応液にジアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液, 2.20 g, 4.91 mmol) をゆっくりと加え、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=4:1) にて精製し、2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (1.60 g, 100%) を得た。

(d) 2- [4- (ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (1.60 g, 4.09 mmol) のテトラヒドロフラン/水 (1:1, 10 ml) 溶液

にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/5%食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1-1:1) にて精製し、2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-インダゾール-1,3(2H)-ジオン (0.70 g, 61%) を得た。

(e) 2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-インダゾール-1,3(2H)-ジオンの合成

10 2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-インダゾール-1,3(2H)-ジオン (358 mg, 1.38 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) に、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (500 mg, 2.07 mmol)、実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (306 mg, 2.07 mmol) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。

15 室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムと5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-インダゾール-1,3(2H)-ジオンの粗生成物 (1.43 g) を得た。

20 (f) 1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミンの合成

2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-インダゾール-1,3(2H)-ジオン (358 mg, 1.38 mmol) に30%メチルアミン-エタノール溶液 (10 g) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1) にて精製し、1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン (150 mg, 42%) を得た。

(g) 1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩の合成

- 1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン (150mg, 0.578mmol) のメタノール
 5 (2ml) 溶液に1N-塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0.70ml, 0.70mmol) を室温で加えてその温度で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、イソプロピルアルコール-ジイソプロピルエーテルにて固化させた後、ろ過、乾燥することにより、1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩 (148mg, 87%)
 10 を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2927, 1508, 1267, 1227, 1084, 945.

実施例593

- cis-4- [(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ
 15 ヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) cis-4- [(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

- 窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4-クロロ-1H-インダゾール-5-オール (150mg, 0.890mmol) のテトラヒドロフラン
 20 (6ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (280mg, 1.07mmol)、実施例323 (a) で得たtrans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (218mg, 0.890mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (193 μ l, 0.979mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム (20ml) で希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) で洗浄した。水層をクロロホルム (10ml) で再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加

え、還流した。4時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール→クロロホルム／メタノール（1％－アンモニア水）で溶出）で精製し、*cis*-4-〔（4-クロロ-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサンアミン（83.6mg, 35%）を得た。

(b) *cis*-4-〔（4-クロロ-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において*cis*-4-〔（4-クロロ-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサンアミン（54.2mg, 0.204mmol）のアセトニトリル（4ml）懸濁液に、メタノール（1滴）を加え溶解し、1*M*-塩酸－ジエチルエーテル（224μl, 0.224mmol）を滴下した。1時間後、反応懸濁液にジエチルエーテル（10ml）を加え、濾過後減圧乾燥し*cis*-4-〔（4-クロロ-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサンアミン・塩酸塩（57.8mg, 94%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1504, 1240, 939, 796.

実施例594

5-（アゼピン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1*H*-インダゾールの合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4-クロロ-1*H*-インダゾール-5-オール（150mg, 0.890mmol）のテトラヒドロフラン（6ml）溶液に、トリフェニルフォスフィン（280mg, 1.07mmol）、実施例322（c）で得た*tert*-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート（192mg, 0.890mmol）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（193μl, 0.979mmol）を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム（20ml）で希釈、これを1*M*-水酸化ナトリウム水溶液（10ml）で洗浄した。水層をクロロホルム（10ml）で再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製した。室温にて得

られたオイルをメタノール（3 ml）に溶解し、4 N-塩酸-ジオキサン（3 ml）を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール（5 ml）に溶解し、2 M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し pH=10 とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール（5 ml）に溶解し、シリカゲル（1 g）
 5 を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール（1%-アンモニア水）で溶出）で精製し、5-（アゼピン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール（128.1 mg, 54%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3081, 2923, 1497, 1184, 7
 10 29.

実施例 594 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 595 の化合物を合成した。ただし、出発原料に tert-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを用いた。

実施例 595

15 5-（ピペリジン-3-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾールの合成
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.60 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.24 (1H, m), 4.40 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$),
 20 8.05 (1H, s), 13.37 (1H, s).

実施例 596

5-（ピペリジン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例 468 で得た 4-クロロ-1 H-インダゾール-5-オール（150 mg, 0.890 mmol）のテトラヒドロフラン
 25 （6 ml）溶液に、トリフェニルフォスフィン（280 mg, 1.07 mmol）、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（179 mg, 0.890 mmol）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（193 μl , 0.979 mmol）を加えた。30分後、室温に昇温し終

夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを 1 M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製した。

- 5 室温にて得られたオイルをメタノール（3 ml）に溶解し、4 N-塩酸-ジオキサン（3 ml）を加えた。1 時間後、減圧濃縮後得られた残渣を酢酸エチルでリパルプ洗浄し、5-（ピペリジン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール 塩酸塩（219.7 mg, 86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.93 (2H, m), 2.05
 10 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.24 (2H, m), 4.61
 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H,
 dd, $J=9.0, 1.0\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$),
 8.99 (2H, br s.).

- 実施例 589 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 597 の化合物
 15 を合成した。ただし、出発原料に実施例 469 で得た 4-メトキシ-1 H-イン
 ダゾール-5-オールを用いた。

実施例 597

5-（アゼパン-3-イルオキシ）-4-メトキシ-1 H-インダゾール

IR (neat) cm^{-1} ; 3174, 2929, 1510, 1230, 9
 20 28, 723.

実施例 598

4-ブロモ-1 H-インダゾール-5-オールの合成

参考例 4 で得た 1 H-インダゾール-5-オール（800 mg, 5.96
 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、室温にて N-ブロモコハ
 25 ク酸イミド（1.06 g, 5.96 mmol）を加えた。室温にて 14 時間保温
 撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 （ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し 4-ブロモ-1 H-インダゾール-5-
 オール（1.15 g, 91%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.37 (1H, d, $J=0.92$

H z), 7.40 (1H, d, J=0.92 Hz), 7.82 (1H, s),
9.77 (1H, br s), 13.12 (1H, br s).

- 実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例599の化合物を合成した。ただし実施例598で得た4-ブロモ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例599

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4-ブロモ-1H-インダゾール

MS : m/z = 310 (M+1)

- 実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例600~実施例603の化合物を合成した。ただし実施例598で得た4-ブロモ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例600

trans-3- [(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

- 15 MS : m/z = 310 (M+1)

実施例601

cis-3- [(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 310 (M+1)

- 20 実施例602

trans-4- [(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 310 (M+1)

実施例603

- 25 cis-4- [(4-ブロモ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : m/z = 310 (M+1)

実施例604

4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノールの合成

85% ニトロニウム・テトラフルオロボレート (9.50 g, 60.8 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 懸濁溶液に、氷冷下、6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (9.00 g, 56.1 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を0~5℃で滴下した。室温まで昇温して2時間保温攪拌した。氷水に注入した後、クロロホルムで分配抽出し、有機相を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。トルエン (57 ml) に80℃まで加温して溶かし、60℃まで放冷、保温しヘキサン (171 ml) を滴下し室温まで放冷しさらに氷冷保温後、生じた結晶を濾取、乾燥し、6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノール (7.05 g, 61%) を得た。

(b) 4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノールの合成

6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノール (4.11 g, 19.9 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に10%-パラジウム/カーボン (50%含水物, 410 mg) とギ酸アンモニウム (15.1 g, 240 mmol) を添加し、加熱還流下3時間保温攪拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。水と酢酸エチルで分配し (水層は5%重炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6~7に調整し再抽出)、有機相を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (2.89 g, 100%) を得た。

(c) 4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテートの合成

4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (2.80 g, 1.91 mmol) とピリジン (3.53 ml, 43.6 mmol) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に無水酢酸 (4.49 ml, 47.6 mmol) を室温で滴下した後、徐々に65℃まで昇温して45分間保温攪拌した。生成した反応液を室温まで冷却後、水と酢酸エチルで分配したが不溶分があり、これは濾取、乾燥して4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテート (679 mg, 15%) を得た。濾液を濃縮後クロロホルムで抽出して粗生成物を得、こ

れを酢酸エチル (8 ml) -ヘキサン (24 ml) でリパルプ洗浄して濾取、乾燥し 4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテート (3.54 g, 79%) を得た。

(d) 1-アセチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イルアセテートの合成

4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテート (2.25 g, 9.99 mmol) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に無水酢酸 (2.83 ml, 30.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (161 mg, 0.500 mmol)、酢酸カリウム (1.96 g, 20.0 mmol)、
10 亜硝酸イソアミル (1.75 ml, 13.0 mmol) を順に室温で加え徐々に加熱還流するまで昇温して11時間保温攪拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し1-アセチル-4-フルオロ-1H-インダゾール
15 -5-イルアセテート (1.00 g, 38%) を得た。

(e) 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

1-アセチル-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イルアセテート (995 mg, 3.78 mmol) のメタノール (5 ml) -テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に6N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml, 30 mmol) を室温
20 で滴下し、さらに室温で3.5時間保温攪拌した。生成した反応液に1N塩酸水溶液 (約25 ml) を滴下してpH 5~6にし、酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オール (219 mg,
25 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.05 (1H, t-like, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 9.29 (1H, s), 13.07 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例605の化合物

を合成した。ただし実施例 604 で得た 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 605

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4-フルオロ-1H-インダゾール

5 MS : $m/z = 250$ ($M+1$)

実施例 470 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 606 の化合物を合成した。ただし実施例 604 で得た 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 606

10 cis-3- [(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

MS : $m/z = 250$ ($M+1$)

実施例 607

4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールの合成

15 (a) 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

実施例 598 で得た 4-ブロモ-1H-インダゾール-5-オール (13.08 g, 61.4 mmol) のジクロロメタン (200 ml) 溶液に 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (16.8 ml, 184 mmol)、p-トルエンスルホン

20 酸ピリジン塩 (4.64 g, 18.4 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール (18.14 g, 77%) を得た。

(b) 4- (メチルチオ) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒド

ロー2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.100 g, 0.26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液にナトリウムチオメトキシド (0.0265 g, 0.38 mmol) を加え、70℃に加熱して11時間攪拌した。反応溶液を水に加えてトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.0737 g, 80%) を得た。

10 (c) 4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール合成

4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.0730 g, 0.21 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、1時間攪拌した。反応溶液を水に加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで晶析した後乾固することにより4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール (0.0481 g, >99%) を得た。

融点: 126~128℃

20 実施例608

5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1H-インダゾール・一塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート合成

25 実施例607で得た4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール (0.0377 g, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に実施例322(c)で得たtert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (0.0504 g, 0.23 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.0723 g, 0.28 mmol) を加えて氷冷し、アゾジカルボン酸

ジイソプロピル (0.0557 g, 0.28 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下した後、徐々に室温として終夜攪拌した。反応溶液を濃縮してクロロホルムで希釈し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで二回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲル
 5 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 2/1 ~ 3/2) で精製することにより tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0318 g, 40%) を得た。

(b) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-イン
 10 ダゾールの合成

実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(c) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-イン
 15 ダゾール・一塩酸塩の合成

実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-インダゾールを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 2769, 1255, 1245, 1087, 9
 20 58.

実施例 609

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルスルホニル) -1H-インダ
 ゾール・一塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダ
 25 ゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートの合成

実施例 608 (a) で得た tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0212 g, 0.056 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液を氷冷し、m-クロロ過安息香酸 (0.0221 g, 0.13 mmol) を加えた後徐々に室

温として終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで三回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製することにより *tert*-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0199 g、86%) を得た。

(b) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール・一塩酸塩の合成

実施例377、実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、*tert*-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

融点：185～187℃

実施例610

2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (0.247 g, 0.92 mmol) のトルエン (6 ml) 溶液に実施例607で得た 4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-オール (0.166 g, 0.92 mmol)、実施例323 (a) で得た *trans*-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.151 g, 0.61 mmol) を加え、100℃に加熱して7時間攪拌した。反応溶液を濃縮してクロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで三回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／1）で精製することにより 2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.144 g：58%) を得た。

融点：211～212℃

実施例611

c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

- 5 (a) c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例610で得た2 - (c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3

- 10 (2 H) - ジオンを原料に用いた。

(b) c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 15

融点：199～201℃

実施例612

c i s - 4 - { [4 - (メチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

- 20 (a) 2 - (c i s - 4 - { [4 - (メチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンおよび2 - (c i s - 4 - { [4 - (メチルスルフィニル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの合成

- 25 実施例609 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例610で得た2 - (c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンを原料に用いた。

(b) c i s - 4 - { [4 - (メチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 5

—イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
2—(cis—4—{[4—(メチルスルホニル)—1H—インダゾール—5—
イル] オキシ} シクロヘキシル)—1H—イソインドール—1, 3 (2H)—ジ
5 オンを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 1300, 1228, 1128, 978, 931.

実施例 613

cis—4—{[4—(メチルスルフィニル)—1H—インダゾール—5—
10 イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
実施例 612 (a) で得た 2—(cis—4—{[4—(メチルスルフィニル)—1H—インダゾール—5—イル] オキシ} シクロヘキシル)—1H—イソインドール—1, 3 (2H)—ジオンを原料に用いた。

15 IR (neat) cm^{-1} ; 3168, 1284, 1228, 1018, 931.

実施例 614

2—(cis—3—{[4—(メチルチオ)—1H—インダゾール—5—イル]
オキシ} シクロヘキシル)—1H—イソインドール—1, 3 (2H)—ジオンの
20 合成

実施例 608 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。
ただし、実施例 385 (b) で得た trans—2—(3—ヒドロキシシクロヘ
キシル)—1H—イソインドール—1, 3 (2H)—ジオンを原料に用いた。

融点: 156~157°C

25 実施例 615

cis—3—{[4—(メチルチオ)—1H—インダゾール—5—イル] オキ
シ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
実施例 614 で得た 2—(cis—3—{[4—(メチルチオ)—1H—インダ

ゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 140°C

実施例616

- 5 trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

(a) 2- (trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

(b) trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

- 15 実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2- (trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 138~140°C

- 20 実施例617

2- (trans-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 1697, 1232, 1134, 945.

実施例618

trans-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例617で得た2- (*trans*-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 112~113℃

実施例619

cis-N, N-ジメチル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例140の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例611 (a) で得た*cis*-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点: 157~159℃

15 実施例620

trans-N, N-ジメチル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例140の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例616で得た*trans*-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点: 139~140℃

実施例391の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例621~実施例622の化合物を合成した。ただし、実施例611 (a) で得た*cis*-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例621

N- (*cis*-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミド

融点: 155~156℃

実施例 6 2 2

N- (c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) ベンズアミド

融点: 146~148℃

5 実施例 6 2 3

c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミンの合成

- 10 実施例 3 9 9 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 6 2 1 で得た N- (c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドを原料に用いた。

(b) c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 3 2 7 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミンを原料に用いた。

融点: 178~179℃

実施例 6 2 4

- 20 c i s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) c i s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

実施例 3 9 9 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 6 2 2 で得た N- (c i s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) ベンズアミドを原料に用いた。

(b) c i s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

実施例 3 2 7 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

c i s - N - ベンジル - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点：232℃ (分解)

実施例 625

- 5 N - (t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 616 で得た t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 10 融点：201～202℃

実施例 626

t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} - N - プロピルシクロヘキサンアミンの合成

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 15 実施例 625 で得た N - (t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドを原料に用いた。

融点：168～169℃

実施例 627

- 20 t r a n s - N - ベンジル - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

(a) N - (t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル) ベンズアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 616 で得た t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) t r a n s - N - ベンジル - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

N-(trans-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミドを原料に用いた。

融点：135.5～136℃

実施例628

5 4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール合成

(a) 4-(エチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

実施例607(b)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。

10 だだし、ナトリウムチオエトキシドを原料に用いた。

(b) 4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール合成

実施例607(c)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、4-(エチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料

15 に用いた。

融点：116℃

実施例629

2-(cis-4-{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの

20 合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、実施例628で得た4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.26 (3H, t, J=7.3Hz),
 25 1.73-1.61 (2H, m), 2.29-2.21 (2H, m), 2.98-2.86 (2H, m), 3.18 (2H, q, J=7.3Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 4.67-4.63 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.74-7.68 (2H, m), 7.87-7.81 (2H, m), 8.2

3 (1H, s) .

実施例 630

c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

- 5 (a) c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 629で得た 2- (c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3

- 10 (2H) - ジオンを原料に用いた。

(b) c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例 327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 15

融点：190℃ (分解)

実施例 631

c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

- 20 (a) 2- (c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオンの合成

実施例 610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 385 (b) で得た t r a n s - 2 - (3-ヒドロキシシクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオンと実施例 628で得た 4- (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

- 25

(b) c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

実施例 381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

2- (cis-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 109.5 ~ 110.5 °C

5 実施例 632

trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

- (a) 2- (trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンと実施例 628 で得た 4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

- 15 (b) trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2- (trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 157 ~ 158 °C

実施例 633

trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

- 25 (a) 2- (trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1

H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンと実施例628で得た4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

(b) trans-3-{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

- 5 実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2-(trans-3-{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点：111～112℃

10 実施例634

4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-オールの合成

- 窒素雰囲気下、-78℃において実施例607で得た4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (6.0g, 0.0157mol) のテトラヒドロフラン (120ml) 溶液に、1.57M-n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (12.00ml, 0.0189mol) を15分かけて滴下した。30分後、トリメトキシボラン (2.65ml, 0.0236mol) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を5分間で滴下し、ゆっくり昇温した。15時間後、酢酸 (1.98ml, 0.0346mol) を加え、15分後0℃において30%-過酸化水素水 (4.46ml, 0.0393mol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を10分間で滴下し、ゆっくり室温まで昇温した。8.5時間後、更に30%-過酸化水素水 (4.72mmol) を追加した。15時間後、
- 25 10%-亜硫酸水素ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンでリパルプ洗浄し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-オールの合成

シ) -1H-インダゾール-4-オール (2.9892 g, 42%) を得た。

- (b) 4-プロポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 窒素雰囲気下、室温において1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-
- 5 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-オール (700 mg, 2.20 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液に、n-プロピルヨウダイド (257 μ l, 2.64 mmol)、炭酸セシウム (860 mg, 2.64 mmol) を加えた。2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、4-プロポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (852.6 mg) を得た。

(c) 4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

- 15 窒素雰囲気下、室温において4-プロポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (852.6 mg) のジクロロメタン (16.5 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.5 ml) を加えた。2.5時間後、反応溶液を氷に移し水酸化ナトリウム水溶液でpH=7とし、酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮
- 20 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンでリパルプ洗浄し、4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オール (338.2 mg, 80%, 2段階) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3282, 2931, 1305, 1081, 800.

25

実施例 635

4-ニトロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

窒素雰囲気下、-35℃において参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (100 mg, 0.745 mmol) のアセトニトリル (4.0 ml) 懸濁

液に、亜硝酸テトラフルオロボレート (110 mg, 0.783 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を10分間で滴下し、ゆっくり0℃まで昇温した。

2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶

- 5 出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をエタノール/ジイソプロピルエーテルでリパルプ洗浄し、4-ニトロ-1H-インダゾール-5-オール (59.8 mg, 45%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3091, 1629, 1500, 1147, 933, 702.

10 実施例636

cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

- 15 窒素雰囲気下、0℃において実施例634で得た4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オール (100 mg, 0.520 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (164 mg, 0.624 mmol)、実施例385 (b) で得たtrans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (128 mg, 0.520 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (113 μl , 0.572 mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加え、還流した。2時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イ
- 25

ル) オキシ] シクロヘキサンアミン (82.3 mg, 55%) を得た。

(b) *cis*-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において *cis*-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダ
5 ゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (82.3 mg, 0.284
mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、1*M*-塩酸-ジエチルエーテル (3
41 μ l, 0.341 mmol) を滴下した。1時間後、減圧濃縮し得られた残
渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ洗浄し

cis-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シ
10 クロヘキサンアミン・塩酸塩 (76.8 mg, 83%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1508, 1228, 1147, 939.

実施例 636 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 637 の化合物
を合成した。ただし、出発原料に実施例 323 (a) で得た *trans*-2-
15 (4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-
ジオンを用いた。

実施例 637

cis-4-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シ
クロヘキサンアミン 塩酸塩の合成

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.01 (3H, t, $J=7.4$
Hz), 1.60 (2H, m), 1.70-1.86 (6H, m), 1.
91 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 4.24 (2H, t, $J=$
6.5 Hz), 4.29 (1H, m), 7.09 (2H, s), 7.90
(3H, brs), 8.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

25 実施例 634 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 638 の化合物
を合成した。

実施例 638

4-イソプロポキシ-1*H*-インダゾール-5-オール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.25 (6H, d, $J=6.2$

H z), 4.63 (1H, q q, J=6.2, 6.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, s), 8.49 (1H, s), 12.78 (1H, b r s).

実施例 639

- 5 cis-N-[4-[(4-メチルー1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] メタンスルホンアミドの合成

- 窒素雰囲気下、0℃において実施例 410 で得た cis-4-[(4-メチルー1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサニン・塩酸塩 (100 mg, 0.355 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、トリエチルアミン (49.5 μ l, 0.355 mmol) 加え、メタンスルフォニルクロリド (28 μ l, 0.362 mmol) のジクロロメタン (2 ml) の溶液を滴下した。30分後、室温に昇温しトリエチルアミン (0.355 mmol) を追加した。2時間後、更にトリエチルアミン (0.355 mmol) およびメタンスルフォニルクロリド (0.355 mmol) を追加した。2時間後、反応
- 15 溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-N-[4-[(4-メチルー1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] メタンスルホンアミド (31.7 mg, 28%) を得た。

- IR (neat) cm^{-1} ; 3249, 2933, 1508, 1298, 1155, 945.
- 20

実施例 640

cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサニン・塩酸塩の合成

- (a) cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサニンの合成
- 25

窒素雰囲気下、室温においての90%-シアノメチレントリー-n-ブチルホスホラン (155 mg, 0.614 mmol) のトルエン (4 ml) 溶液に、実施例 638 で得た 4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-オール (118 mg, 0.614 mmol)、実施例 385 (b) で得た trans-2-(3

ーヒドロキシシクロヘキシル)ー1H-イソインドールー1, 3 (2H)ージオン (100mg, 0.408mmol) を加え、100℃とした。4.5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加え、還流した。4時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (71.0mg, 60%) を得た。

(b) cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

15 窒素雰囲気下、室温においてcis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (84.3mg, 0.284mmol) のイソプロパノール (2ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (350μl, 0.341mmol) を滴下した。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ
20 洗浄しcis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩 (70.1mg, 74%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1508, 1227, 1087, 928.

実施例640の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例641の化合物
25 を合成した。ただし、出発原料に実施例323(a) で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ー1H-イソインドールー1, 3 (2H)ージオンを用いた。

実施例641

cis-4-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾールー5-イル) オキ

シ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1506, 1228, 1083, 939.

実施例642

- 5 cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール および cis-4-({4-メチル-1H-インダゾール-5-イル} オキシ) シクロヘキシル) アミノ) ブタン-1-オール

の合成

- (a) cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2, 5-ジオンの合成

- 窒素雰囲気下、室温においての実施例410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩 (282mg, 1.00mmol) のトルエン (6ml) 溶液に、無水コハク酸 (105mg, 1.05mmol)、トリエチルアミン (279 μ l, 2.00mmol) を加え、還流した。5.5時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢酸エチル (4ml) 溶液に、塩化アセチル (214 μ l, 3.00mmol) を加え、100℃とした。固体が析出したためジメチルホルムアミド (2ml) を加えた。2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2, 5-ジオン (123.7mg, 33%) を得た。

- (b) cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール および cis-4-({4-メチル-1H-インダゾール-5-イル} オキシ) シクロヘキシル) アミノ) ブタン-1-オールの合成

窒素雰囲気下、0℃において cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2,

- 5-ジオン (500 mg, 0.311 mmol) のメタノール (3 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、28%-ナトリウムメトキシド (64 μ l, 0.311 mmol) を加えた。10分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた
- 5 残渣のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (47 mg, 1.25 mmol) を加え、還流した。4時間後、水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、これをセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、
- 10 cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール (59.6 mg, 64%)、cis-4-({4-メチル-1H-インダゾール-5-イル} オキシ) シクロヘキシル} アミノ) ブタン-1-オール (15.4 mg, 16%) を得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 3156, 2943, 1514, 1222, 1
- 15 095, 951.

実施例 643

4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 20 窒素雰囲気下、室温において実施例 607 で得た 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (395 mg, 0.0105 mol) のジオキサン (80 ml) 溶液に、モルフォリン (1.10 ml, 0.0126 mol)、(オキシジ-2, 1-フェニレン) ビス (ジフェニルホスフィン) (226 mg,
- 25 0.420 mmol)、ナトリウム-*t*-ブトキシド (1.41 g, 0.0147 mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)-クロロホルム (217 mg, 0.210 mmol) を加え、還流した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ

ル)で精製し、4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール(2.4267g, 61%)を得た。

(b) 4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- 5 窒素雰囲気下、室温において4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール(2.4267g, 6.43mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(12.5ml)を加えた。3時間後、反応溶液を氷に移し水酸化ナトリウム水溶液でpH=6とし、ジクロロメタン層を分離、
- 10 次いで水層を酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンでリパルプ洗浄し、4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オール(882.4mg, 63%)を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.15 (4H, m), 3.77 (4H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, s), 12.79 (1H, s).

- 実施例640(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例644、
- 20 645の化合物を合成した。ただし、出発原料に実施例643で得た4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

実施例644

cis-4-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 2941, 1495, 1219, 1113, 937.

実施例645

cis-3-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1506, 1220, 1111, 930.

実施例646

{cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミン合成

(a) trans-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

窒素雰囲気下、0℃においての水素化リチウムアルミニウム (1.21 g, 0.0320 mol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に trans-2-シアノヘキサノール (1.0 g, 7.99 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、還流した。2時間後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えこれをセライトろ過した。ろ液に1M-塩酸-ジエチルエーテル (9.59 ml, 9.59 mmol) を加え、減圧濃縮した。室温において濃縮残渣の水溶液 (30 ml) に炭酸カリウム (1.99 g, 0.0144 mol)、エトキシカルボニルフタルイミド (1.93 g, 8.79 mmol) を加えた。15時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.1736 g, 57%) を得た。

(b) {cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.24-1.85 (11H, m), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.70 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 12.81 (1H, s).

実施例 647

trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(a) cis-2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温においてベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3.77 g, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、フタル酸モノメチルエステル (1.31 g, 7.31 mmol) と N、N-ジイソプロピルアミン (1.72 ml, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) の溶液を、15 分間で滴下した。40 分後、cis-2-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩 (1.0 g, 6.65 mmol) と トリエチルアミン (1.01 ml, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、先に調整した溶液をゆっくり滴下した。3 時間後、パラートルエンスルホン酸 (35 mg) を加え、還流した。5 時間後、水を加え飽和水酸化ナトリウム水溶液に移し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.5746 g, 97%) を得た。

(b) trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例 640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例 402 で得た 4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 3161, 1508, 1219, 1092, 941.

実施例 648

{trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成

(a) *cis*-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温においての2-アミノメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (250mg, 1.51mmol) の水溶液 (4ml) に、炭酸カリウム (375mg, 2.72mmol)、エトキシカルボニルフタルイミド (364mg, 1.66mmol) を加えた。3時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*cis*-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (291.6mg, 75%) を得た。

(b) {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

実施例640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

15 (c) {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において {*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン (53.8mg, 0.207mmol) の2-プロパノール (1ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (249 μ l, 0.249mmol) を加えた。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を2-プロパノール/アセトニトリルで晶析し、

{*trans*-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩 (49.4mg, 81%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2929, 1508, 1259, 1080, 810.

実施例649

{*trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

(a) 1-シアノシクロヘキサノール-3-オンの合成

窒素雰囲気下、室温において 2-シクロヘキセン-1-オン (5.0 g, 0.052 mol) の 15%-N,N-ジメチルホルムアミド水溶液 (60 ml) に、塩化アンモニウム (4.17 g, 0.078 mol)、シアン化カリウム (6.77 g, 0.104 mol) を加え、100℃とした。3時間後、反応溶液を水
5 に移し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、1-シアノシクロヘキサン-3-オン (345.4 mg, 5.4%) を得た。

(b) *cis*-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオンの合成
10

窒素雰囲気下、室温において 1-シアノシクロヘキサン-3-オン (100 mg, 0.812 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (92 mg, 2.44 mmol) を加え、還流した。5時間後、反応溶液に水、水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、減圧濾過後ろ液に
15 1*M*-塩酸-ジエチルエーテル (974 μ l, 0.974 mmol) を加えた。これを減圧濃縮して得られた残渣の水溶液 (4 ml) に室温にて炭酸カリウム (202 mg, 1.46 mmol)、エトキシカルボニルフタルイミド (196 mg, 0.893 mmol)、アセトニトリル (1 ml) を加えた。21時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
20 燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、*cis*-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン (83.5 mg, 40%, シス:トランス=12:1) を得た。

(c) {*trans*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成
25

実施例 640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例 402 で得た 4-メチル-1*H*-インダゾール-5-オールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.04 (1*H*, m), 1.26 (1

H, m), 1.47 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.74-2.10 (5H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (2H, m), 4.54 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.02 (1H, s).

5 実施例650

{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩合成

(a) cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド および trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミドの合成

- 10 窒素雰囲気下、室温において3-メトキシシクロヘキシルカルボン酸 (1.0 g, 6.32 mmol, シス：トランス=4：3) のトルエン (20 ml) 溶液に、塩化チオニル (902 mg, 7.59 mmol) を加え、50℃とした。2時間後、未反応だったためN、N-ジメチルホルムアミド (4滴) を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム (20 ml) 溶液を、室温にて
- 15 飽和アンモニアクロロホルム溶液 (15 ml) に滴下した。19時間後、反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド (364.1 mg, 37%) および trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボアミド (261.3 mg, 26%) を得た。

- 20 (b) trans-2-[(3-メトキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例649 (b) の方法に準じて反応を行なった。

(c) trans-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 25 窒素雰囲気下、-40℃においてtrans-2-[(3-メトキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (100 mg, 0.366 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (247 mg, 1.65 mmol) と15-クラウン-5 (327 μl, 1.65 mmol) のジクロロメタン (2.7 ml) 溶液をゆっくり滴下した。10

分後、1M-トリプロモボラン-ジクロロメタン溶液 (1. 10 ml, 1. 10 mmol) 滴下した。1時間後、徐々に昇温し2. 5時間後に0℃とした。さらに室温で14時間後、反応溶液を氷に移しクロロホルムで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-2-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-インドール-1, 3(2H)-ジオン (63. 2 mg, 67%) を得た。

(d) {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

10 実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

(e) {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温において {cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン (25. 8 mg, 0. 0995 mmol) の2-プロパノール (1 ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (119 μ l, 0. 119 mmol) を加えた。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を2-プロパノール/ジエチルエーテルで晶析し、{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩 (21. 8 mg, 74%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 0. 93 (1H, m), 1. 11 (1H, m), 1. 28 (2H, m), 1. 67-1. 78 (3H, m), 2. 02 (1H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 4. 03 (1H, m), 7. 14 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 26 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 86 (3H, br s.), 8. 01 (1H, s).

実施例651

trans-N-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N,N-ジメチルアミンの合成

- 窒素雰囲気下、室温において実施例 412 で得た *trans*-N, N-ジメチル-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの一塩酸塩 (100 mg, 0.323 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (112 μ l, 0.807 mmol)、塩化アセチル (25.2 μ l, 0.355 mmol) を加えた。1 時間後、さらにトリエチルアミン (0.420 mmol)、塩化アセチル (0.355 mmol) を加えた。2 時間後、反応溶液を水に移しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、*trans*-N- {4- [(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン (20.1 mg, 20%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1705, 1508, 1252, 935, 814.

15 実施例 652

メチル *trans*-5- { [4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } -4-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート の合成

- 窒素雰囲気下、0℃において実施例 412 で得た *trans*-N, N-ジメチル-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの一塩酸塩 (100 mg, 0.323 mmol) のアセトン (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (135 μ l, 0.968 mmol)、クロロギ酸メチル (37 μ l, 0.484 mmol) を加え、15 分後室温に昇温した。1 時間後、さらにトリエチルアミン (0.646 mmol)、クロロギ酸メチル (0.484 mmol) を加えた。1 時間後、クロロホルム (2 ml) を加えた。さらに 3 時間後、反応溶液を飽和食塩水に移しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、メチル *trans*-5- { [4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } -4-メチル-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (38.7

mg, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.22–1.47 (4H, m),
1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.21 (6H, s),
2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 4.00 (3H, s),
5 4.17 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85
(1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.48 (1H, s).

実施例 653

{cis-1-メチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成

- 10 (a) メチル cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート およ
び メチル trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレートの合成
窒素雰囲気下、 -5°C においてメタノール (30 ml) に塩化チオニル (11.
3 g, 0.0948 mol) を20分かけてゆっくり滴下した。15分後、3-
メトキシシクロヘキシルカルボン酸 (5.0 g, 0.0316 mol, シス:ト
15 ランス=4:3) のメタノール (30 ml) 溶液を15分かけて滴下した。2.
5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで希釈、これを飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、メチル
20 cis-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート (3.0673 g, 56
%) およびメチル trans-3-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート
(1.5859 g, 29%)を得た。

(b) メチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレートの
合成

- 25 窒素雰囲気下、 -78°C においてメチル cis-3-メトキシシクロヘキサ
ンカルボキシレート (1.80 g, 0.0105 mol) のテトラヒドロフラン
(36 ml) 溶液に2M-リチウムジイソプロピルアミド溶液 (7.32 ml,
0.0146 mmol) を15分かけて滴下した。3時間後、ヨウ化メチル (4.
45 g, 0.0314 mmol) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液を20分

かけて滴下し、徐々に0℃まで昇温した。3時間後、飽和アンモニウム水溶液を加え水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、メチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサ

5 キサンカルボキシレート（1.8985 g, 98%, 4:1の異性体混合物）を得た。

（c） trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸の合成

窒素雰囲気下、室温においてメチル 3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート（1.9835 g, 0.0106 mol, 4:1の混合物）のメタノール（16 ml）溶液に、2M-水酸化リチウム水溶液（16.0 ml, 0.0319 mol）を加えた。1時間後、50℃とした。さらに3時間後、2M-水酸化リチウム水溶液（0.0213 mol）を加えた。1時間後、塩酸水によりpH=4~5としクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム

15 で乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノールで溶出）で精製した。これをヘキサンで再結晶し白色固体 trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（1.178 g, 64%）、ろ液残渣として cis-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（469.2 mg, 26%, 33%-trans-3-

20 -メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸の混合物）を得た。

（d） trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボアミドの合成

窒素雰囲気下、室温において trans-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（470 mg, 2.73 mmol）のトルエン（10 ml）溶液に、塩化チオニル（390 mg, 3.27 mmol）、N、N-ジメチルホルムアミド（4滴）を加え、50℃とした。6時間後、100℃とした。さらに1時間後、塩化チオニル（1.64 mmol）を追加した。2時間後、減圧濃縮し得られた残渣のクロロホルム（10 ml）溶液を、室温にて飽和アンモニアークロロホルム溶液（10 ml）に滴下した。2時間後、50℃とした。9時間後、

25

反応溶液を減圧濾過し、ろ液を減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル→クロロホルム／メタノールで溶出）で精製し、*trans*-3-メトキシ-1-メチルシクロヘキサンカルボアミド（389.8mg, 83%）を得た。

- 5 (e) 2-[(3-メトキシ-1-メチルシクロヘキシル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオンの合成

実施例649(b)の方法に準じて反応を行なった。

- (f) 2-[(3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシル)メチル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオンの合成

- 10 実施例650(c)の方法に準じて反応を行なった。

- (g) {*cis*-1-メチル-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}メチルアミンの合成

実施例640(a)の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1*H*-インダゾール-5-オールを用いた。

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 2921, 1508, 1221, 941, 816.

実施例654

trans-2,2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボニトリルの合成

- 20 (a) 2,2-ジメチル-5-オキソシクロヘキサンカルボニトリルの合成

窒素雰囲気下、室温において4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(5.0g, 0.0403mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、塩化アンモニウム(2.37g, 0.0443mol)の水溶液(10ml)、シアン化カリウム(3.15g, 0.0483mol)の水溶液25 (20ml)を滴下し、70℃に昇温した。2時間後、反応溶液を水に移しジエチルエーテルで抽出し、さらにジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、2,2-ジメチル-5-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(4.033g, 66%)を得た。

(b) *cis*-5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサンカルボニトリルの合成

窒素雰囲気下、0℃において水素化ホウ素ナトリウム (1.00 g, 0.0265 mol) のメタノール (40 ml) 溶液に、2, 2-ジメチル-5-オキシシクロヘキサンカルボニトリル (4.0 g, 0.0265 mol) のメタノール (30 ml) 溶液を滴下した。1時間後、さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.0133 mol) を加え、室温に昇温した。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、*cis*-5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサンカルボニトリル (3.0550 g, 75%) を得た。

(c) *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリルの合成

窒素雰囲気下、室温においての *trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリル (500 mg, 3.37 mmol) のトルエン (12 ml) 溶液に90%-シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (1.05 g, 4.05 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を滴下し、続いて実施例402で得た4-メチル-1*H*-インダゾール-5-オール (507 mg, 3.54 mmol) を加え、100℃とした。4時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1*M*-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、*trans*-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンカルボニトリル (351.1 mg, 46%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3176, 2954, 1508, 1223, 1094, 945.

実施例 6 5 5

trans-4-メチル-5-{[3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキシル]オキシ}-1*H*-インダゾールの合成

- (a) *cis*-3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキサノール
 5 および *trans*-3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキサノールの合成

窒素雰囲気下、0℃において文献既知の3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキサノン(1.68g, 9.07mmol)のメタノール(17ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(343mg, 9.07mmol)を加えた。45分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、メタノールを減圧濃縮した。得られた水溶液を水で希釈しクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、*cis*-3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキサノール(499.1mg, 15 29%)および*trans*-3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキサノール(259.6mg, 15%)、異性体混合物(55%)を得た。

(b) *trans*-4-メチル-5-{[3-(1-メチル-1-ニトロエチル)シクロヘキシル]オキシ}-1*H*-インダゾールの合成

実施例 6 5 4 (c) の方法に準じて反応を行なった。

- 20 IR (neat) cm^{-1} ; 3184, 2931, 1533, 1508, 1220, 951, 845.

実施例 6 5 6

cis-4-[(7-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミンの合成

- 25 (a) 4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノールの合成

スルファニル酸ナトリウム二水和物(5.78g, 25.0mmol)の水溶液(20ml)に亜硝酸ナトリウム(1.90g, 27.5mmol)の水溶液(4ml)を加えた。この溶液を濃塩酸(5.1ml)と氷(30g)の入ったビーカーへと滴下し、20分間氷浴中で保温しA液とした。3, 5-ジメチルフ

エノール (3.05 g, 25.0 mmol) に水酸化ナトリウム (5.50 g, 138 mmol) の水溶液 (30 ml)、および氷 (20 g) を加えて溶解後、氷浴中にてA液を滴下していった。氷浴中にて1時間攪拌後、65℃～75℃に過熱し、ジチオン酸ナトリウム (16.8 g, 96.5 mmol) を溶液の色が退色するまで加えた。室温に戻して30分間攪拌後、生じた固体をろ取し、乾燥することにより、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール (2.46 g, 72%) を得た。

(b) 酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] の合成
4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール (1.10 g, 8.02 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 懸濁液にピリジン (3.30 ml, 40.8 mmol)、無水酢酸 (1.90 ml, 20.1 mmol) を加えて70℃で1時間攪拌した。室温に戻した後にヘキサン (60 ml) を加えて晶析した。ろ取、乾燥することにより酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] (1.69 g, 96%) を得た。

(c) 酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) の合成
酢酸 [4-(アセチルアミノ)-3, 5-ジメチルフェニル] (1.69 g, 7.64 mmol) の酢酸エチル (26 ml) 溶液に無水酢酸 (2.20 ml, 23.3 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (124 mg, 0.383 mmol)、酢酸カリウム (1.50 g, 15.3 mmol)、亜硝酸イソamil (1.34 ml, 9.97 mmol) を順次加えて4時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:1-5:1) にて精製後、ジエチルエーテルにて洗浄することにより酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) (875 mg, 49%) を得た。

(d) 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール の合成

酢酸 (1-アセチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) (850 mg, 3.66 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1:1, 7.4

ml) 溶液に 2N-水酸化リチウム水溶液 (3.7 ml, 7.4 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:3) にて精製することにより 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール (505 mg, 93%) を得た。

(e) cis-4-[(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例 323 (a) で得た 2-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (123 mg, 0.502 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に 7-メチル-1H-インダゾール-5-オール (111 mg, 0.749 mmol)、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (226 μ l) を加えて 100°C にて 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに 30% メチルアミン-エタノール溶液 (4 ml) を加えて 3 時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1) にて精製することにより cis-4-[(7-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (70 mg, 57%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1163, 1016, 953, 941, 924.

実施例 656 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 657 の化合物を合成した。但し、3-エチルフェノールを原料に用いた。

実施例 657

cis-4-[(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1504, 1448, 1348, 1213, 1205, 1066, 810.

実施例 658

c i s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ]
シクロヘキサンアミンの合成

(a) 酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) の合成

- 5 2 , 3 , 5 - トリメチルフェノールを原料に用いて、実施例 2 a) 、 b) の方法に準じて反応を行い合成した酢酸 [4 - (アセチルアミノ) - 2 , 3 , 5 - トリメチルフェニル] (4 1 . 4 g , 0 . 1 7 6 m o l) の酢酸エチル (6 0 0 m l) 溶液に無水酢酸 (4 9 . 8 m l , 0 . 5 2 8 m o l) 、テトラブチルアンモニウムブロミド (2 . 8 5 g , 0 . 0 0 8 8 m o l) 、酢酸カリウム (3 4 .
- 10 5 g , 0 . 3 5 2 m o l) 、亜硝酸イソアミル (3 0 . 7 m l , 0 . 2 2 9 m o l) を順次加えて 4 時間加熱還流した。室温に戻した後に反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン、ジエチルエーテル、メタノールにて順次洗浄し、酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) (2 0 . 4 g , 4 7 %) を得た。またろ液について減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにてヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 のフラクションから、酢酸 (4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) と酢酸 (6 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) の混合物 (約 1 : 1 , 7 . 1 g , 2 0 %) もあわせて得た。

- 20 (b) 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - オールの合成

酢酸 (1 - アセチル - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) (2 0 . 3 g , 8 2 . 4 m m o l) のメタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1 , 1 7 0 m l) 溶液に氷冷下 2 N - 水酸化リチウム水溶液 (8 5 m l , 1 7 0 m m o l) を加えて室温で 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。アセトニトリルにてリパルプ洗浄することにより 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - オール (1 3 . 0 g , 9 7 %) を得た。

(c) c i s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オ

キシ] シクロヘキサンアミンの合成

- 実施例 3 2 3 (a) で得た 2- (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-インダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (123mg, 0.502mmol) のトルエン溶液 (3ml) に 4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール (122mg, 0.752mmol)、シアノメチレントリ-
 5 n-ブチルホスホラン (201mg, 0.750mmol) を加えて 100℃ にて 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに 30%メチルアミン-エタノール溶液 (10ml) を加えて 3 時間加熱還流した。一旦溶媒を
 10 留去した後に、再度 30%メチルアミン-エタノール溶液 (10ml) を加えて 7 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1) にて精製することにより cis-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (54mg, 42%) を得た。
 15 IR (neat) cm^{-1} ; 2927, 1676, 1201, 1136, 1001, 949.

実施例 6 5 9

cis-3- [(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

- 20 (a) 4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールの合成
 酢酸 (4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) と酢酸 (6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) の混合物 (約 1:1, 5.30g, 26.0mmol) のメタノール (30ml) 溶液に氷冷下 2N-水酸化リチウム水溶液 (28.6ml, 57.2mmol) を加えて室温で 1.5 時間攪拌し
 25 た。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出することにより 4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールと 6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オールの混合物 (4.31g, 100%) を得た。この混合物にテトラヒドロフラン (200ml)、N-クロロコハク酸イミド (1.74g, 13.0mmol) を加えて 50℃ にて 3 時間攪拌した。水にあ

けて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより粗生成物を得た。メタノールにて3回洗浄することにより、4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール (440mg) を得た。またろ液の溶媒を減圧下留去した後、

5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) にて精製することにより4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール (980mg, 計1.42g, 56%) を得た。

(b) *cis*-3-[(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

10 実施例385(b) で得た2-(*trans*-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインダゾール-1, 3(2H)-ジオン (246mg, 1.00mmol) のトルエン溶液 (4ml) に4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-オール (197mg, 1.00mmol)、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (349mg, 1.30mmol) を加えて10

15 0℃にて3.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミン-エタノール溶液 (5ml) を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、分取薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1) にて精製することにより *cis*-

20 -3-[(4-クロロ-6, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (19 mg, 7%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1473, 1352, 1296, 1074, 995, 933.

実施例658の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例660、661

25 の化合物を合成した。

実施例660

cis-3-[(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1523, 1450, 1356, 1

323, 1099, 1001, 937.

実施例661

trans-4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

- 5 IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1227, 1109, 1086, 941, 937, 850.

実施例662

cis-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-N,N-ジメチルアミンの合成

- 10 実施例658で得たcis-4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン(100mg, 0.386 mmol)のメタノール溶液(2ml)に36%ホルマリン水溶液(161 μl , 1.93 mmol)を加え、1時間室温で攪拌した。そこへシアノ水素化ホウ素ナトリウム(51mg, 0.771 mmol)、酢酸(110 μl , 1.92 mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。窒素ガスでメタノールを飛ばし、クロロホルム-1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、組成物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7:1:0.1)にて精製し、cis-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-N,N-ジメチルアミン(77mg, 69%)を得た。
- 20

IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1327, 1227, 1109, 1032, 935.

- 実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例663、664の化合物を合成した。但し、実施例660で得たcis-3-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いた。
- 25

実施例663

cis-N-{3-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オ

キシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1522, 1323, 1099, 1007, 949.

実施例664

- 5 cis-N-ベンジル-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1525, 1452, 1356, 1323, 1196, 1097, 1007, 953.

- 実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例665の化合物
10 を合成した。

実施例665

cis-N-ベンジル-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1523, 1450, 1442, 15
15 323, 1101, 937.

実施例662の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例666、667の化合物を合成した。但し、実施例661で得たtrans-4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

20 実施例666

trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1520, 1450, 1093, 1055, 1036, 953, 928.

25 実施例667

trans-N-ベンジル-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1452, 1325, 1201, 1103, 944.

実施例 668

c i s - N - { 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドの合成

実施例 658 で得た c i s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール
5 - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサミン (1 0 0 m g , 0 . 3 8 6
m m o l) のジメチルホルムアミド溶液 (2 m l) にトリエチルアミン (1 0 8
μ l , 0 . 7 7 5 m m o l) 、プロピオン酸 (3 2 μ l , 0 . 4 2 9
m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミ
ド・塩酸塩 (8 3 m g , 0 . 4 3 3 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ
10 - ール (5 8 m g , 0 . 4 2 9 m m o l) を順次加えて室温で 2 0 時間攪拌した。
水を加えて反応を停止し、酢酸エチル - トルエン 1 : 1 にて抽出した。飽和食塩
水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得
た。シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 : 2) に
て精製し、 c i s - N - { 4 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5
15 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミド (1 3 4 m g , 1 0 0 %) を
得た。

I R (n e a t) c m ⁻¹ ; 1 6 4 1 , 1 5 4 1 , 1 5 2 4 , 1 3 2 5 , 1
1 2 8 , 1 1 0 3 , 9 4 3 .

実施例 668 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 669 の化合物
20 を合成した。但し、実施例 660 で得た c i s - 3 - [(4 , 7 - ジメチル - 1
H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例 669

c i s - N - { 3 - [(4 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オ
キシ] シクロヘキシル } プロパンアミド

25 I R (n e a t) c m ⁻¹ ; 1 6 3 9 , 1 5 4 1 , 1 5 2 2 , 1 3 2 3 , 1
1 0 1 , 1 0 0 3 , 9 4 9 .

実施例 668 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 670 の化合物
を合成した。但し、実施例 661 で得た t r a n s - 4 - [(4 , 7 - ジメチル
- 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用い

た。

実施例 670

trans-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 5 IR (neat) cm^{-1} ; 1632, 1537, 1525, 1325, 1200, 1111, 1082, 943.

実施例 671

cis-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミンの合成

- 10 実施例 668 で得た *cis*-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (116 mg, 0.368 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に水素化リチウムアルミニウム (70 mg, 1.84 mmol) を加えて 5 時間加熱還流した。テトラヒドロフラン 10 ml を加えて希釈した後。氷冷下にて水 (76 μ l)、4N-水
- 15 酸化ナトリウム水溶液 (76 μ l)、水 (230 μ l) を順次注意深く加えて反応を停止した。セライトろ過を行い、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 7 : 1 : 0.1) にて精製し、*cis*-N- {4- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン
- 20 (64 mg, 58%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1522, 1325, 1232, 1213, 1105, 939, 920.

- 実施例 671 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 672 の化合物を合成した。但し、実施例 669 で得た *cis*-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド
- 25 を原料に用いた。

実施例 672

cis-N- {3- [(4, 7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1524, 1454, 1356, 1323, 1099, 1003, 951.

実施例671の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例673の化合物を合成した。但し、実施例670で得た *trans*-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド原料に用いた。

実施例673

trans-N-{4-[(4,7-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-N-プロピルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1525, 1327, 1200, 1107, 941.

実施例674

2-{*cis*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

実施例402で得た5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インダゾール (2.96 g, 20.0 mmol), 実施例で得た323(a) 2-(*trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.90 g, 20.0 mmol), トリフェニルホスフィン (5.77 g, 22.0 mmol), テトラヒドロフラン (120 ml) の混合物に氷冷下、ジイソプロピルジカルボキシレート (4.85 g, 24.0 mmol) を滴下し、30分後室温に昇温して終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えてクロロホルム (120 ml) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1) で溶出することにより精製し、2-{*cis*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.76 g, 23%) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ ; 1.45-1.72 (4H, m), 2.03 (2H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 2.55-2.67 (5H, m), 4.

0.5-4.17 (1H, m), 4.59 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.75-7.88 (4H, m), 8.03 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例675

- 5 cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

- (a) 2-{cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンおよび
10 2-{cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンの合成

- 実施例674で得た cis-2-[4-(4-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (75 mg, 0.200 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液に炭酸カリウム (55 mg, 0.398 mmol)、ヨウ化メチル (15 μ l, 0.241 mmol) を順次加えて 60°C で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、ヘキサン/酢酸エチル=2:1 のフラクションより 2-
15 {cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (31 mg, 40%) を、ヘキサン-酢酸エチル=1:1 のフラクションより 2-{cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (1
25 3 mg, 17%) を得た。

(b) cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

2-{cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン

(30 mg, 0.077 mmol) に 30%メチルアミン-エタノール溶液 (3 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100:10:1) により精製し、cis-4-[(1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (16 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.68 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.82 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.43 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.94 (1H, s).

10 実施例 676

cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 675 (a) で得た 2-{cis-4-[(2,4-ジメチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1,3 (2H)-ジオン (12 mg, 0.031 mmol) に 30%メチルアミン-エタノール溶液 (2 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100:10:1) により精製し、cis-4-[(2,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (8 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.71 (6H, m), 2.04 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.86 (1H, m), 4.16 (3H, s), 4.16 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.35 (1H, m), 8.09 (1H, s).

25 実施例 675、676 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 677 ~ 680 の化合物を合成した。

実施例 677

cis-4-[(1-ブチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.27 (2H, sex, $J=7.4$ Hz), 1.66 (6H, m), 1.83 (2H, qu, $J=7.4$ Hz), 2.02 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.78 (1H, m), 4.34 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.41 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.94 (1H, s).

実施例678

cis-4-[(2-ブチル-4-メチル-2H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.31 (2H, six, $J=7.5$ Hz), 1.67 (6H, m), 1.95 (2H, qu, $J=7.3$ Hz), 2.02 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.8 (1H, m), 4.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.40 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.12 (1H, s).

実施例679

cis-4-{[4-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.67 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.79 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.12 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.07 (1H, s).

実施例680

25 cis-4-{[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 1.66 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.77 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.20 (2H, q, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, d,

$J = 9.3 \text{ Hz}$)、 $7.43 (1\text{H}, d, J = 9.4 \text{ Hz})$ 、 $8.26 (1\text{H}, s)$ 。

実施例 681

c i s - 4 - [(3 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オ
5 キシ] シクロヘキサミンの合成

(a) 2 - { c i s - 4 - [(3 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシ
ル } - 1 H - イソインダゾール - 1, 3 (2 H) - ジオンの合成

実施例 674 で得た c i s - 2 - [4 - (4 - メチル - 1 H - インダゾール -
10 5 - イル オキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) -
ジオン (375 mg, 0.999 mmol) のジオキサン (3 ml) 懸濁液に 2
N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加えた。氷冷下臭素 (36 μ l,
0.699 mmol) の 2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、
2 時間その温度で攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え
15 てエタノール共沸により水を除去した。エタノール (30 ml) および p - トル
エンスルホン酸一水和物 (38 mg, 0.200 mmol) を加えて加熱還流し
た。2 時間後 p - トルエンスルホン酸一水和物 (152 mg, 0.80
mmol) を加えて更に 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し酢酸エチルを
加え、1 N - 塩酸で洗浄した。水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下
20 溶媒を留去した。ここへ 1, 2 - ジクロロエタン (5 ml) を加え、さらに 2 H
- 3, 4 - ジヒドロピラン (140 μ l, 1.53 mmol)、p - トルエンス
ルホン酸一水和物 (38 mg, 0.200 mmol) を加えて 1 週間攪拌した。
減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ
チル = 4 : 1) にて精製することにより 2 - { c i s - 4 - [(3 - ブロモ - 4
25 - メチル - 1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール -
5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } - 1 H - イソインダゾール - 1, 3 (2
H) - ジオン (162 mg, 30%) を得た。

(b) c i s - 4 - [(3 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イ
ル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

2- {cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (154 mg, 0.286 mmol) のジクロロメタン溶液 (7.2 ml) にトリフルオロ酢酸 (1.8 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。ここに30%メチルアミン-エタノール溶液 (10 ml) を加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10:1:0.1) にて精製することにより cis-4- [(3-ブロモ-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (70 mg, 75%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ; 1.71 (6H, m), 2.06 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.93 (1H, m), 4.44 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=9.0 Hz).

実施例682

4-エチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-4-ビニル-1H-インダゾールの合成

20 実施例607 (a) 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (2.00 g, 5.25 mmol)、トリブチルビニルすず (1.83 g, 5.77 mmol)、及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (606 mg, 0.524 mmol) の混合物をトルエン (26.0 ml) 中で加熱還流下、5時間保温攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (202 mg, 0.171 mmol) を追加し加熱還流下さらに3時間保温攪拌した。冷却後、酢酸エチル希釈して10%アンモニア水を加えて攪拌し、セライトろ過した後、水と酢酸エチルで分配し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-4-ビニル-1H-インダゾール（1.35 g, 78%）を得た。

(b) 4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾールの合成

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-4-ビニル-1H-インダゾール（1.35 g, 4.11 mmol）の酢酸エチル（40 ml）溶液に10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 50 mg）を水素雰囲気下、室温常圧で6時間攪拌した。10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 670 mg）を追加しさらに1.5時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（1.41 g）を得た。

(c) 4-エチル-1H-インダゾール-5-オールの合成

4-エチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（1.40 g）をテトラヒドロフラン（5.0 ml）と水（2.5 ml）の混合溶媒中に懸濁し、トリフルオロ酢酸（10.0 ml）を加え室温で2.5時間保温攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-エチル-1H-インダゾール-5-オール（314 mg, 47%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.15 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.80 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.69 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例683、684の化合物を合成した。ただし実施例682で得た4-エチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 683

4-エチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$),
 1.65-1.77 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.
 5 66-2.75 (2H, m), 2.98 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.
 14-3.21 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.12 (1H, d,
 $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.8, 0.92\text{ Hz}$),
 8.06 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例 684

10 5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-エチル-1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$),
 1.54-1.67 (1H, m), 1.82-2.20 (5H, m), 2.
 82-3.12 (6H, m), 4.45 (1H, m), 7.07 (1H,
 d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 1.0\text{ Hz}$),
 15 8.05 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$).

実施例 685

4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オール

(a) 2-[1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒド
 ロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-イル]プロパ
 20 ン-2-オールの合成

実施例 607 (a) 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル
 -5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール
 (3.81 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を-
 78°Cに冷却し、1.57M *n*-ブチルリチウム (7.64 ml, 12.0
 25 mmol) を滴下した。30分間、-78°Cで保冷後、アセトン (1.10 ml,
 15.0 mmol) を滴下し-78°Cで1時間保冷攪拌した。室温まで昇温し、
 さらに1時間保温攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム水を加えて攪拌し、
 酢酸エチルで分配抽出し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、2-〔1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール-4-イル〕プロパン-2-オール（2.46 g, 68%）を得た。

- 5 (b) 4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- オートクレープ中で2-〔1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール-4-イル〕プロパン-2-オール（1.92 g, 5.33 mmol）のエタノール（26 ml）溶液に10%-パラジウム／カーボン（50%含水物, 1.0 g）を加え、60℃, 30気圧の水素雰囲気下で5時間攪拌した。セライトろ過、メタノール洗浄した後、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（301 mg, 16%）、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール（586 mg, 42%）を得た。

- 20 (c) 4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールの合成

- 4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）-1H-インダゾール（301 mg, 0.871 mmol）、及び、4-イソプロピル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール（586 mg, 2.25 mmol）の混合物をジクロロメタン（26 ml）溶液にして、トリフルオロ酢酸（6.5 ml）を加え室温で4時間保温攪拌した。酢酸エチルで希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-イソプロピル-1H-

インダゾール-5-オール (430 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.48 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 3.59 (1H, sep, $J=7.2$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.16 (1
5 H, s) .

実施例640 (a) に準じて反応を行ない、以下に示す実施例686~689の化合物を合成した。ただし実施例685で得た4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例686

- 10 trans-3- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2866, 1230, 943, 914.

実施例687

- 15 cis-3- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 2862, 1221, 1030, 941, 908.

実施例688

- 20 trans-4- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2864, 1225, 1045, 943, 908.

実施例689

- 25 cis-4- [(4-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 2866, 1223, 1036, 939, 906.

実施例690

5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルの合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

実施例607(a)で得た4-ブromo-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール(763mg, 2.00mmol)、ヨウ化銅(I)(76mg, 0.40mmol)、シアン化ナトリウム(412mg, 8.40mmol)、及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(240mg, 0.208mmol)の混合物をプロピオニトリル(10.0ml)中で加熱還流下16時間保温攪拌した。冷却後、酢酸エチル希釈してセライトろ過した後、水と酢酸エチルで分配し有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル(254mg, 39%)を得た。

(b) 5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル(227mg, 0.693mmol)のジクロロメタン(6.5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(1.5ml)を室温で滴下し、さらに室温で1.5時間保温攪拌した。酢酸エチル希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水でpH7に調整後分配抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル(108mg, 98%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3404, 2224, 1147, 937, 928.

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例691の化合物を合成した。ただし実施例690で得た5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-

4-カルボニトリルを原料に用いた。

実施例 691

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2211, 1495, 1313, 1
5 246, 931.

実施例 640 (a) に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 692~695
の化合物を合成した。ただし実施例 690 で得た 5-ヒドロキシ-1H-インダ
ゾール-4-カルボニトリルを原料に用いた。

実施例 692

10 trans-5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾー
ル-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2218, 1497, 1308, 1
240, 941.

実施例 693

15 cis-5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール-
4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 2216, 1497, 1311, 1
242, 945.

実施例 694

20 trans-5- [(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾー
ル-4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2922, 2208, 1489, 1313, 1
248, 935.

実施例 695

25 cis-5- [(4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール-
4-カルボニトリル
IR (neat) cm^{-1} ; 2925, 2213, 1487, 1053, 1
011, 930.

実施例 696

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド
の合成

実施例691で得た5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボニトリル (9.2 mg, 0.036 mmol) のt-ブタノール (2 ml) 溶液に水酸化カリウム (粉末、100 mg) を室温で添加し、加熱還流下30時間保温攪拌した。エタノール希釈してろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水で溶出) で精製し5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド (2.5 mg, 25%) を得た。

10 MS : m/z = 275 (M+1)

実施例696の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例697の化合物を合成した。

実施例697

cis-5- [(3-アミノシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール-4-カルボキサミド
15

MS : m/z = 275 (M+1)

実施例698

2- [4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

20 窒素下、実施例385 (b) で得た2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.23 g, 5.01 mmol)、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オール (0.906 g, 5.52 mmol) と90%-シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (161 g, 6.02 mmol) をトルエン (20 ml) で溶解し、5時間加熱還流した。室温に戻して、反応液に水と1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンを追加して分液し、水層より更にトルエンで抽出した。トルエン層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1, 1/1で溶出) で精

25

製を行うことで、2-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.29g, 収率66%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3373, 2949, 2360, 1697, 1508, 1375, 1350, 1238, 1219, 1076, 1035, 1018.

原料に実施例385(b)で得たtrans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例698の方法に準じて反応を行い、実施例699の化合物を合成した。

10 実施例699

2-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

IR (neat) cm^{-1} ; 2358, 2343, 1701, 1508, 1373, 1349, 1228, 1087, 1033.

15 実施例700

N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジメチルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例583で得たcis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン(100mg, 0.383

20 mmol)と36%-ホルムアルデヒド(160mg, 1.91mmol)をアセトニトリル(2ml)とメタノール(2ml)に懸濁し、室温で20分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(48mg, 0.765mmol)と酢酸(0.2ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液、水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1、クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1で溶出)で精製を行った。精製したものをイソプロピルアルコールで溶解し、4N-塩酸/ジオキササン溶液を加えて攪拌後、減圧下で溶媒を留去する事で、N-[cis-3-

[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル
-N, N-ジメチルアミン・1塩酸塩 (43mg, 収率34%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3600, 2100, 1508, 1380, 1352, 1230, 1089, 1035, 962.

5 実施例701

N-エチル-N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1塩酸塩の合成 (a) N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミドの合成

- 10 窒素下、実施例583で得た cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100mg, 0.383 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に懸濁し、酢酸 (25 μl , 0.421 mmol) とトリエチルアミン (107 μl , 0.765 mmol) を加えて、続いて1-エチル- (3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・1塩酸塩 (81mg, 0.421 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57mg, 0.421 mmol) を加えて、室温で21時間攪拌した。

1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて30分攪拌後、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて

- 20 乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4とクロロホルム/メタノール=10/1で溶出) で精製を行うことで、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド (106mg, 収率91%) を得た。

- 25 (b) N-エチル-N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1塩酸塩の合成

窒素下、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド (106mg, 0.349 mmol) テトラヒドロフラン (5ml) で溶解し、水素化リチウムアルミニウ

ム (27 mg, 0.699 mmol) を加え、その後約4時間加熱還流下で撹拌した。

氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水 (68 μ l) を加えて撹拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (68 μ l) と水 (200 μ l) を加えて撹拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5で溶出) で精製を行った後、イソプロピルアルコールに溶解し4N-塩酸/ジオキサン溶液を加えて、濃縮乾固することで、N-エチル-N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アミン・1塩酸塩 (40 mg, 収率35%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3600, 2300, 1583, 1508, 1452, 1382, 1350, 1228, 1091, 1036.

実施例702

N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-プロピルアミンの合成

(a) N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミドの合成

窒素下、実施例583で得た cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100 mg, 0.383 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に懸濁し、プロピオン酸 (31 μ l, 0.421 mmol) とトリエチルアミン (107 μ l, 0.765 mmol) を加えて、続いて1-エチル-(3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・1塩酸塩 (81 mg, 0.421 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57 mg, 0.421 mmol) を加えて、室温で24時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0, 100/2で溶出) で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イ

ル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド (141 mg, 収率116%) を淡黄色タールとして得た。

(b) N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] -N-プロピルアミンの合成

- 5 窒素下、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド (141 mg, 0.444 mmol) テトラヒドロフラン (7 ml) で溶解し、水素化リチウムアルミニウム (84 mg, 2.22 mmol) を加え、その後2時間加熱還流下で攪拌した。氷冷として、反応液をテトラヒドロフランで希釈して、水 (84 μ l) を加えて
- 10 攪拌後、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (84 μ l) と水 (250 μ l) を加えて攪拌した。固体を濾去して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/5で溶出) で精製を行うことで、N- [cis-3- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]
- 15 -N-プロピルアミン (57 mg, 収率42.3%) を無色タールとして得た。
IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2856, 2360, 1508, 1388, 1348, 1218, 1095, 1034, 920.

実施例702 (a) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例703、704の化合物を合成した。

20 実施例703

N- [cis-4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド

- IR (neat) cm^{-1} ; 3241, 2944, 2358, 1616, 1560, 1506, 1400, 1336, 1325, 1257, 1225, 1124, 1101, 1039, 941, 908.
- 25

実施例704

N- [cis-4- [(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3300, 270, 2360, 1637, 1

506, 1340, 1252, 1227, 1120, 1095, 929.

実施例702(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例705の化合物を合成した。但し、実施例703で得たN-[cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アセトアミドを
5 原料に用いた。

実施例705

N-エチル-N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2950, 2300, 1495, 1350, 1
10 290, 1225, 1209, 1021, 970, 923.

実施例702(b)の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例706の化合物を合成した。但し、実施例704で得たN-[cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]プロパンアミドを原料に用いた。

15 実施例706

N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N-プロピルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3153, 2931, 1506, 1348, 1
221, 1091, 939.

20 実施例700の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例707の化合物を合成した。但し、実施例585で得たcis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン・塩酸塩のフリー体を原料に用いた。

実施例707

25 N-[4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジメチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2940, 2651, 2360, 1498, 1
387, 1351, 1232, 1033, 1018, 933.

実施例391の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例708~712の

化合物を合成した。ただし、実施例 411 で得た *cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 708

- N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]
5 シクロヘキシル} ブタンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 3278, 3178, 2948, 2865, 1633, 1542, 1513, 1214, 1085, 954.

実施例 709

- N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]
10 シクロヘキシル} ペンタンアミド

融点: 190~193°C

実施例 710

- N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]
シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミド
15 融点: 242~244°C (分解)

実施例 711

- N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ]
シクロヘキシル} ベンズアミド
IR (neat) cm^{-1} ; 3297, 3172, 2940, 2865, 1627,
20 627, 1540, 1083, 950, 694.

実施例 712

- N~2~, N~2~ジメチル-N~1~-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-
インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシンアミド
IR (neat) cm^{-1} ; 3286, 2950, 2815, 2765, 1646,
25 646, 1525, 1513, 1216, 1085, 952.

実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 713 の化合物を合成した。ただし、実施例 708 で得た N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ブタンアミドを原料に用いた。

実施例 713

c i s - N - ブチル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3270, 2937, 2858, 1517, 15209, 939, 792.

実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 714 の化合物を合成した。ただし、実施例 709 で得た N - { c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } ペンタンアミドを原料に用いた。

10 実施例 714

c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] - N - ペンチルシクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3249, 2929, 2863, 2761, 1517, 1220, 1091, 937 cm^{-1} .

- 15 実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 715 の化合物を合成した。ただし、実施例 710 で得た N - { c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 715

- 20 c i s - N - (シクロペンチルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点: 140 ~ 142 °C

実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 716 の化合物を合成した。ただし、実施例 711 で得た N - { c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } ベンズアミドを原料に用いた。

25 実施例 716

c i s - N - ベンジル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3255, 2929, 2854, 1521, 941, 746, 700.

実施例 717

cis-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例 411 で得た cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100 mg, 0.407 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液中に 2-クロロベンズアルデヒド (46 μl , 0.407 mmol)、酢酸 (23 μl , 0.407 mmol) を加え室温で 30 分撹拌した後、酢酸 (46 μl , 0.814 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (28 mg, 0.447 mmol) を加えて 2 時間半撹拌した。次に、反応液を飽和重曹水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、cis-N-(2-クロロベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.93-1.02 (1H, m), 1.15-1.31 (3H, m), 1.69-1.73 (1H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.20-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.8, 1.4\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 717 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 718~722 の化合物を合成した。ただし、実施例 411 で得た cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 718

c i s - N - (3 - クロロベンジル) - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

I R (n e a t) cm^{-1} ; 3 2 5 3, 2 9 3 1, 2 8 5 4, 1 5 7 5, 1
5 2 1 3, 9 4 1, 7 8 6.

実施例 719

c i s - N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) δ ; 0. 9 0 - 1. 0 0 (1 H, m),
10 1. 1 2 - 1. 3 1 (3 H, m), 1. 6 8 - 1. 7 1 (1 H, m), 1.
8 4 - 1. 8 7 (1 H, m), 1. 9 5 - 1. 9 9 (1 H, m), 2. 1 3
(1 H, b r s), 2. 2 3 - 2. 2 6 (1 H, m), 2. 3 5 - 2. 4 2
(4 H, m), 3. 6 4 - 3. 7 2 (2 H, m), 3. 9 4 - 4. 0 0 (1
H, m), 7. 0 8 (1 H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7. 2 6 (1 H, d,
15 $J=8.9\text{Hz}$), 7. 3 2 (4 H, s), 7. 9 9 (1 H, s), 1 2.
8 6 (1 H, s).

実施例 720

c i s - N - (2 - メトキシベンジル) - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) δ ; 0. 9 2 - 1. 0 3 (1 H, m),
1. 1 4 - 1. 3 2 (3 H, m), 1. 6 9 - 1. 7 2 (1 H, m), 1.
8 4 - 1. 8 7 (1 H, m), 1. 9 6 - 1. 9 9 (1 H, m), 2. 2 5
- 2. 2 8 (1 H, m), 2. 3 6 - 2. 4 5 (4 H, m), 3. 6 2 - 3.
7 1 (2 H, m), 3. 7 2 (3 H, s), 3. 9 6 - 4. 0 1 (1 H,
25 m), 6. 8 4 - 6. 9 1 (2 H, m), 7. 1 5 - 7. 1 9 (1 H, m),
7. 0 9 (1 H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7. 2 5 - 7. 2 9 (2 H, m),
8. 0 0 (1 H, s), 1 2. 8 6 (1 H, s).

実施例 721

c i s - N - (3 - メトキシベンジル) - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

ールー5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 3261, 2931, 2856, 1612, 1514, 1265, 941, 781.

実施例722

- 5 cis-N-(4-メトキシベンジル)-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点: 164~166°C

実施例723

- 4-メチル-5-[(cis-3-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]
10 シ]-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100mg, 0.403 mmol) と25%-グルタルアルデヒド (187mg, 0.448 mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、室温で40分攪拌後、シアノ水素化ホウ素
15 ナトリウム (51mg, 0.815 mmol) と酢酸 (0.2ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲル
20 カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/4で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-[(cis-3-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール (91mg, 収率71.2%) を白色アモルファスとして得た。

- IR (neat) cm^{-1} ; 3167, 2933, 2358, 2343, 1508, 1221, 1155, 1095, 985, 941.

実施例724

cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

窒素下、実施例411で得たcis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール

- ル-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (500 mg, 2.04 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁し、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (205 μ l, 2.24 mmol) と p-トルエンスルホン酸・ピリジニウム (51 mg, 0.204 mmol) を加えて、続いて p-トルエンスルホン酸・1水和物 (387 mg, 2.04 mmol) を加えた。N-メチル-2-ピロリジノン (10 ml) を加えて溶解し、室温で17時間、60°Cで3.5時間と80°Cで10時間攪拌した。室温に戻して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1, クロロホルム/メタノール/アンモニア水=10/0.8/0.1で溶出) で精製を行うことで、cis-3 [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (602 mg, 収率89.6%) を無色タールとして得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 1504, 1222, 1079, 1039, 980, 912.

実施例725

- 4-メチル-5- [(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成
- 窒素下、実施例724で得た cis-3 [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (100 mg, 0.304 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) に溶解し、1, 4-ジブromobutan (36 μ l, 0.304 mmol) と炭酸カリウム (105 mg, 0.759 mmol) を加えて、80°Cで1.5時間攪拌した。室温に戻して、水を加えてクロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5- [(cis-3-ピロ

リジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (64 mg, 収率55.0%) を淡黄色タールとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.66 (dd, 1H, $J=9.5, 2.6\text{ Hz}$), 4.04-3.93 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.61-2.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 5H), 1.86-1.65 (m, 8H), 1.54 (m, 1H), 1.48-1.21 (m, 3H).

10 LC/MS; $M+1=384$.

実施例726

4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例725で得た4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (60 mg, 0.156 mmol) をイソプロピルアルコール (2 ml) に溶解し4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml) を加えて、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/2, 100/4で溶出) で精製を行った後、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えて、減圧下で溶媒を留去する事で、4-メチル-5-[(cis-3-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・1塩酸塩 (55 mg, 収率100%) を吸湿性のある淡黄色固体として得た。

25 IR (neat) cm^{-1} ; 3600, 2300, 1635, 1508, 1456, 1380, 1221, 1089, 997, 943.

実施例727

4-メチル-5-[(cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例 724 で得た *cis*-3 [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (90 mg, 0.273 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (2 ml) に溶解し、ビス (2-ブロモエチル) エーテル (34 μ l, 0.273 mmol) と炭酸カリウム (94 mg, 0.683 mmol) を加えて、80 °C で 6 時間攪拌した。室温に戻して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。クロロホルム層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水 = 100/0, 100/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (83 mg, 収率 76.0%) を淡黄色タールとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.8 Hz), 5.66 (dd, 1H, J=9.4, 2.6 Hz), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 2.55 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.49-1.30 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
- LC/MS; M+1=400.

実施例 728

4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

- 窒素下、実施例 727 で得た 4-メチル-5-[(*cis*-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (80 mg, 0.200 mmol) をイソプロピルアルコール (3 ml) に溶解し 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン (3 ml) を加えて、室温で 19 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水 = 100/0,

100/1, 100/2で溶出)で精製を行う事で、4-メチル-5-[
[(cis-3-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-イン
ダゾール(55mg, 収率87.1%)を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3197, 2935, 2858, 1508, 1
5223, 1113, 1031, 993, 941.

実施例729

N-ベンジル-N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダ
ゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アミンの合成

窒素下、実施例716で得たN-ベンジル-N-[cis-3-[(4-メチ
10 ル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]アミン(150
mg, 0.447mmol)と36%-ホルムアルデヒド(56mg, 0.67
1mmol)をメタノール(5ml)に懸濁し、酢酸(0.2ml)を加えて室
温で30分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(56mg, 0.894
mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希
15 釈後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層からクロロホル
ムで抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100
20 /0, 100/1で溶出)で精製を行うことでN-ベンジル-N-メチル-N-
[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シク
ロヘキシル]アミン(136mg, 収率87.0%)を白色アモルファスとし
て得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 2935, 2858, 1508, 1
221, 1093, 1001, 941.

25 実施例730

N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イ
ル)オキシ]シクロヘキシル]アミンの合成

窒素下、実施例729で得たN-ベンジル-N-メチル-N-[cis-3-
[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]ア

ミン (80 mg, 0.229 mmol) をエタノール (4 ml) で溶解し、ギ酸アンモニウム (144 mg, 2.29 mmol) を加え、10%-Pd/C (50% 含水晶) (20 mg) を添加して、2時間加熱還流下で攪拌した。室温に戻してPd/Cを濾去後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 100/1, 100/2, 100/4で溶出) で精製を行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]アミン (50 mg, 収率84.2%) を白色アモルファスとして得た。

10 IR (neat) cm^{-1} ; 3500, 1495, 1373, 1218, 1203, 1093, 1025, 943.

実施例731

N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミン・1塩酸塩の合成

15 (a) N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N-フェニルアミンとN-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル]-N,N-ジフェニルアミンの合成

20 窒素下、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0) (57 mg, 0.0554 mmol) と rac-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (69 mg, 0.111 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解して室温で1時間攪拌した。プロモベンゼン (117 μl , 1.108 mmol) と実施例724で得た cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサミン (365 mg, 1.108 mmol) をトルエン (8 ml) で溶解したものと、ナトリウムtert-ブトキシド (213 mg, 2.22 mmol) を加え、80°Cで4時間攪拌した。室温に戻して、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1，4／1で溶出）で精製を行うことで、黄色アモルファスの*N*-

5 [cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N*-フェニルアミン (174 mg, 収率38.7%) と白色アモルファスの*N*-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N,N*-ジフェニルアミン (83 mg, 収率15.6%) をそれぞれ得た。

10 (b) *N*-[cis-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N*-フェニルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、*N*-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N*-フェニルアミン (100 mg, 0.247 mmol) をイソプロピルアルコール (4 ml) に溶解し4*N*-塩酸／1,4-ジオキサン溶液 (4 ml) を加えて、
15 室温で20時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、イソプロピルアルコールで十分に分散懸濁後、固体を濾取して少量のイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下で乾燥させる事で、*N*-[cis-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N*-フェニルア
20 ミン (71 mg, 収率80.5%) を白黄色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2300, 1531, 1492, 1388, 1375, 1268, 1213, 1200, 978.

実施例732

N-[cis-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N,N*-ジフェニルアミンの合成
25

窒素下、実施例731(a)で得た*N*-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル-1*H*-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル]-*N,N*-ジフェニルアミン (82 mg, 0.172 mmol) をイソプロピルアルコール (4 ml) に溶解し4*N*-塩酸／1,4-

ジオキサン溶液 (4 ml) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 で溶出) で精製を行うことで、N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N,N-ジフェニルアミン (52 mg, 収率 76.8%) を白黄色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 2937, 2358, 2343, 1587, 1492, 1294, 1223, 1093, 1010, 945.

実施例 733

N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミンの合成

(a) N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミンの合成

窒素下、実施例 731 (a) で得た N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミン (100 mg, 0.247 mmol) と 36%-ホルムアルデヒド (31 mg, 0.370 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、酢酸 (0.2 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg, 0.493 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液し、更に水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 で溶出) で精製を行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-

N-フェニルアミン (89 mg, 収率 86.0%) を無色タールとして得た。

(b) N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミンの合成

窒素下、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ
5 -2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘ
キシル]-N-フェニルアミン (89 mg, 0.212 mmol) をイソプロピ
ルアルコール (4 ml) に溶解し 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (4
ml) を加えて、室温で 22 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して、アンモ
ニア水を加えて中和して減圧下で濃縮乾固し、得られた濃縮残差を、シリカゲルカ
10 ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を
行うことで、N-メチル-N-[cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾ
ール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル]-N-フェニルアミン (62 mg,
収率 87.1%) を白色アモルファスとして得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 2937, 2859, 1594, 1
15 504, 1223, 1200, 1093, 943.

実施例 734

4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

(a) 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダ
ゾール-5-オールの合成

20 窒素下、実施例 402 で得た 4-メチル-1H-インダゾール-5-オール
(500 mg, 3.37 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、3,
4-ジヒドロ-2H-ピラン (239 μl , 3.71 mmol) と p-トルエン
スルホン酸・1水和物 (64 mg, 0.337 mmol) を加え、テトラヒドロ
フラン (25 ml) を加えて溶解し、室温で 2 日間反応させた。一旦減圧下で溶
25 媒を留去して、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去
する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン
/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-1-テトラヒ
ドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (477 mg,

収率60.9%)で得た。

(b) 4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成
窒素下、4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-イン
5 ダゾール-5-オール(200mg, 0.861mmol)をN,N-ジメチ
ルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-フルオロニトロベンゼン(100μl,
0.947mmol)と炭酸カリウム(179mg, 1.29mmol)を加え
て、50℃で1時間攪拌した。室温に戻して、1N-塩酸水(6ml)とメタノ
ール(3ml)を加えて室温下で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えてpH=9
として、酢酸エチル/トルエン=3/1で2回抽出した。抽出層を合わせて水と
10 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧
下で溶媒を留去する事得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製を行うことで、4-メチル
-5-(4-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール(192mg, 収率82.
8%)を黄色固体として得た。

15 IR (neat) cm^{-1} ; 3180, 2359, 2343, 1589, 1506, 1487, 1348, 1348, 1111.

実施例735

4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩
酸塩の合成

20 窒素下、実施例734で得た4-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)-1
H-インダゾール(139mg, 0.516mmol)メタノール(20ml)
で溶解し、10%-Pd/C(50%含水晶)(20mg)を添加して、常圧室
温下で1.5時間水素接触攪拌を行った。窒素置換後、Pd/Cを濾去後減圧下
で溶媒を留去する事で得た濃縮残差のうち、(50mg, 0.186mmol)
25 をイソプロピルアルコール(3ml)で溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサ
ン溶液(2ml)を加えて、室温で1.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し
て、濾液で共洗いの後少量のイソプロピルアルコールで洗浄して、減圧下で乾燥
する事で、4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニ
リン・1塩酸塩(39mg, 収率78%)を白色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3200, 2200, 1504, 1241, 1201, 1103.

実施例 736

4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

- 5 (a) 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (130 mg, 0.560 mmol) と m-ジニトロベンゼン (103 mg, 0.615 mmol) を N-メチル-2-ピロリジノン (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (193 mg, 1.39 mmol) を加えて、120°C で 2 時間と 150°C で 2 時間撹拌した。反応液に水を加えてトルエン/酢酸エチル=1/3 で 2 回抽出し、抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (136 mg, 収率 69%) を黄色固体として得た。

15

(b) 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

窒素下、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (136 mg, 0.385 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (5 ml) を加えて室温で 2 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去後、飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出) で精製を行うことで、4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール (94 mg, 収率 91%) を得た。

25

IR (neat) cm^{-1} ; 3500, 2700, 1531, 1513, 1473, 1346, 1276, 1232, 939.

実施例 737

3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例 736 で得た 4-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール (60 mg, 0.223 mmol) をメタノール (10 ml) で溶解し、10%-Pd/C (含水晶) (20 mg) を加えて水素を添加し、室温で 2 時間攪拌した。(水素理論量 15 ml) 窒素置換後セライトで Pd/C を濾去して、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、イソプロピルアルコール (1 ml) に溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 ml) を加えて、室温で 1 時間と氷冷下で 1 時間攪拌した。析出した白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させる事で、3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]アニリン・1塩酸塩 (50 mg, 収率 81%) を白色固体として得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3300, 2200, 1531, 1485, 1387, 1270, 1254, 1203, 1141, 1082, 953.

実施例 738

5-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成

窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (150 mg, 0.646 mmol) と 3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (125 mg, 0.710 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し炭酸カリウム (134 mg, 0.969 mmol) を加えて、70°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル=1/3 で抽出した。抽出層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、メタノール (10 ml) に懸濁して 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (5 ml) を加えて、室温で 14 時間攪拌した。(一旦溶解し、再び白色の懸濁液となった。) 氷冷下でゆっくりとトリエチルアミンを加えて塩基性として、減圧下で溶媒を留去後、水を加えて酢酸

エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1, 2/1で溶出）で精製を行うことで、5-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-4-メチル-1*H*-インダゾール（168mg, 収率86%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3313, 1583, 1516, 1471, 1338, 1265, 1209, 1120, 1080, 1055, 906, 895.

実施例739

3-クロロ-4-〔（4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕アニリン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例738で得た5-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-4-メチル-1*H*-インダゾール（120mg, 0.395mmol）をエタノール（6ml）で溶解し、塩化スズ（II）2水和物（446mg, 1.98mmol）を加えて、80℃で1時間攪拌した。室温に戻した反応液を氷中に注入し、1*N*-水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH>8として酢酸エチル/テトラヒドロフラン=5/1で2回抽出した。抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1, 1/1, 1/2で溶出）で精製を行い黄色固体を得た。

得られた固体を1,4-ジオキサン（2ml）で溶解し、4*N*-塩酸/1,4-ジオキサン溶液（2ml）を加えて室温で攪拌後、更にジエチルエーテル（約15ml）を加えて攪拌し、析出した黄色固体を濾取してジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3-クロロ-4-〔（4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕アニリン・1塩酸塩（45mg, 収率42%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3300, 2150, 1489, 1389, 1255, 1205, 1061, 806.

実施例740

3-〔（4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル）オキシ〕ベンゾニトリル

・ 1 塩酸塩の合成

(a) 3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 1.29 mmol) と 3-ニトロベンゾニトリル (210 mg, 1.42 mmol) を N-メチル-2-ピロリジノン (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (446 mg, 3.23 mmol) を加えて、150℃で16時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えて1N-塩酸水で pH=6 として、トルエン/酢酸エチル=1/3 で抽出した。抽出層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1, 3/1, 2/1 で溶出) で精製を行うことで、3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (299 mg, 収率 69%) を得た。

(b) 3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1 塩酸塩の合成

窒素下、3-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (299 mg, 0.897 mmol) をイソプロピルアルコール (6 ml) と 1,4-ジオキサン (6 ml) で溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (6 ml) を加えて室温で23時間攪拌した。ジエチルエーテル (30 ml) を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・塩酸塩 (176 mg, 収率 69%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2050, 1581, 1529, 1479, 1429, 1388, 1246, 1157, 939.

実施例 741

4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル

・ 1 塩酸塩の合成

(a) 4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリルの合成

- 窒素下、実施例 734 (a) で得た 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 1.29 mmol) と 4-フルオロベンゾニトリル (172 mg, 1.42 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (268 mg, 1.94 mmol) を加えて、50℃で2時間と70℃で22時間攪拌した。室温に戻した後水を加えて、トルエン/酢酸エチル=1/2で2回抽出した。
- 10 抽出層を合わせて水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、濾過して減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1, 4/1で溶出) で精製を行うことで、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (342 mg,
- 15 収率79%) を得た。

(b) 4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1塩酸塩の合成

- 窒素下、4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル (338 mg, 1.01 mmol) を 1, 4-ジオキサン (6 ml) で溶解し、4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (6 ml) を加えて室温で23時間攪拌した。ジエチルエーテル (30 ml) を加えて攪拌後、析出物を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させる事で、4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ベンゾニトリル・1塩酸塩 (239 mg, 収率83%) を得た。
- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 3100, 2040, 1604, 1527, 1500, 1388, 1261, 1238, 1167, 1155.

実施例 742

1-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] フェニル] メチルアミン・1塩酸塩の合成

窒素下、実施例741で得た4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル・1塩酸塩(70mg, 0.245mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(46mg, 1.22mmol)を加えて、室温に戻して4時間攪拌した。

- 5 氷冷にして、水(46 μ l)をゆっくりと加えた後、4N-水酸化ナトリウム水溶液(46 μ l)、水140(μ l)とテトラヒドロフラン(5ml)を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1で溶出)で精製を行
- 10 行い白色固体として、(41mg)を得た。得られた固体を1,4-ジオキサン(2ml)で溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液(2ml)を加えて室温で1時間攪拌後、更にジエチルエーテル(約15ml)を加えて、攪拌後白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下にて乾燥させる事で、1-[(4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]フェニル)メチルアミン・1塩酸塩(46mg, 収率65%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3060, 2060, 1508, 1230, 835.

実施例743

- 1-[3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]フェニル]メチルアミン・1塩酸塩の合成
- 20

- 窒素下、実施例740で得た3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル・1塩酸塩(60mg, 0.210mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)で懸濁し、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(40mg, 1.05mmol)を加えて、室温に戻して4時間攪拌した。氷冷
- 25 にして、水(40 μ l)をゆっくりと加えた後、4N-水酸化ナトリウム水溶液(40 μ l)、水120(μ l)とテトラヒドロフラン(5ml)を加えて、室温で攪拌した。析出物を濾去して、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧下で溶媒を留去する事で得た濃縮残差を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/アンモニア水=100/0, 50/1, 25/1で溶出)で精製を行

い白色固体として、(31 mg)を得た。得られた固体を1, 4-ジオキサン(2 ml)で溶解し、4 N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(2 ml)を加えて室温で1時間攪拌後、更にジエチルエーテル(約15 ml)を加えて、攪拌後白色固体を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄後減圧下にて乾燥させる事で、1-
 5 [3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]フェニル]メチルアミン・1塩酸塩(39 mg, 収率64%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3200, 2100, 1589, 1527, 1489, 1446, 1385, 1251, 1207, 1161, 1101, 937.

10 実施例744

trans-4-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)シクロヘキサンアミンの合成

(a) trans-2-{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオ
 15 ンの合成

実施例682で得た4-エチル-1H-インダゾール-5-オール(359 mg, 1.46 mmol)、実施例323(c)で得たcis-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(854 mg, 3.48 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に、シアノメチレン
 20 トリブチルホスホラン/トルエン溶液(1.2 g, 4.53 mmol)を加え、120℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムと1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて分配後、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2/1)にて精製し、trans-2-{4-[(4-エチル
 25 -1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(681.6 mg, 50%)を得た。

(b) trans-2-{4-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン
 をもちいて、実施例14の方法に準じて反応を行い、4-((4-エチル-1

H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミン・塩酸塩を得た。

R (neat) cm^{-1} ; 800, 1072, 1122, 1257, 1508.

実施例 745

- 5 cis-3-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンの合成

実施例 385 (b) で得た trans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンを用い、実施例 744 の方法に準じて反応を行い、cis-3-((4-エチル-1H-インダゾール-

- 10 5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを得た。

LC/MS: $M+1=288.0$

実施例 746

cis-4-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンの合成

- 15 実施例 323 (a) で得た trans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンを用い、実施例 744 の方法に準じて反応を行い、cis-4-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを得た。

LC/MS: $M+1=260.3$

- 20 実施例 747

trans-3-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンの合成

実施例 326 (d) で得た cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンを用い、実施例 744 の方法に

- 25 準じて反応を行い、trans-3-((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 906, 945, 1107, 1223, 1506.

実施例 389 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 748、749

の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 748

- 5 *trans*-N, N-ジメチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

IR (neat) cm^{-1} ; 2643, 1220, 1151, 964.

実施例 749

- 10 *trans*-N, N-ジプロピル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩

LC/MS: $M+1=330$

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 750 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 15 実施例 750

trans-N-シクロペンチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

融点: 110~112°C

実施例 751

- 20 *trans*-N-エチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

(a) N-{*trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

- 25 実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) *trans*-N-エチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

N- { t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドを原料に用いた。

融点 : 95 ~ 97 °C

実施例 752

- 5 t r a n s - N - プロピル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

(a) N- { t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 10 実施例 409 で得た t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) t r a n s - N - プロピル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例 392 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 15 N- { t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドを原料に用いた。

I R (n e a t) cm^{-1} ; 2782, 1222, 1091, 970, 941.

実施例 753

- 20 N, N - ジメチル - N - c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

実施例 411 で得た c i s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (46 mg, 0.20 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、ここにパラホルムアルデヒド (30 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1.0 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン = 5 : 15 :

1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (29.8 mg, 54%) を得た。

MS : $m/z = 274$ (M+1)

- 5 実施例 753 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 754 ~ 757 の化合物を合成した。

実施例 754

N, N-ジブチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 10 MS : $m/z = 330$ (M+1)

実施例 755

N, N-ジブチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : $m/z = 358$ (M+1)

- 15 実施例 756

N-イソブチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点 : 152 ~ 156 °C

実施例 757

- 20 N-シクロペンチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点 : 166 ~ 168 °C

実施例 758

- 25 N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 411 で得た得た cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (147 mg, 0.60 mmol) の

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に酢酸 (0.036 g, 0.60 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.081 g, 0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.115 g, 0.60 mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (163 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.20-1.30 (3H, m), 1.65-1.97 (5H, m), 1.92-2.14 (2H, m), 2.29 (1H, s), 2.37 (3H, s), 3.46-3.63 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 7.07-7.18 (1H, m), 7.18-7.32 (1H, m), 8.00 (1H, s), 12.87 (1H, s).

(b) N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.057 g, 1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に、N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.153 g, 0.53 mmol) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.04 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (91.5 mg, 63%) を得た。

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例 758 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 759 の化合物を合成した。

実施例 759

5 実施例 9

N-プロピル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

MS : $m/z = 288$ ($M+1$)

実施例 760

10 N, N-ジエチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 758 で得た N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (59.4 mg, 0.217 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に酢酸 (0.013 g, 0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.50 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.029 g, 0.22 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.042 g, 0.22 mmol) を加えて終夜攪拌した。2 N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-エチル-N-cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (63.4 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.92-1.15 (3H, m), 1.15-1.52 (4H, m), 1.52-1.84 (4H, m), 1.84

−2.20 (4H, m), 2.29 (1H, s), 2.38 (3H, s),
 3.16−3.29 (1H, m), 3.96−4.14 (1H, m), 7.
 07−7.18 (1H, m), 7.18−7.32 (1H, m), 8.00
 (1H, s), 12.87 (1H, s).

- 5 (b) N, N−ジエチル−N−cis−3−[(4−メチル−1H−インダゾール−5−イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.020 g, 0.053 mmol) のテトラ
 ヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、N−エチル−N−cis−3−[(4−メチ
 ル−1H−インダゾール−5−イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.
 10 057 g, 0.18 mmol) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶液を氷
 浴で冷却し、水 (0.04 ml)、2N−水酸化ナトリウム水溶液 (0.08
 ml)、水 (0.12 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別
 した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチ
 ルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、N, N−ジエチル−N
 15 −cis−3−[(4−メチル−1H−インダゾール−5−イル) オキシ] シク
 ロヘキシルアミン (29.2 mg, 53%) を得た。

MS: m/z = 302 (M+1)

実施例760の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例761の化合物を
 合成した。但し、実施例466で得たcis−N−エチル−4−[(4−メチル
 20 −1H−インダゾール5−イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを出発原料に用
 いた。

実施例761

N, N−ジエチル−N−cis−4−[(4−メチル−1H−インダゾール−5
 −イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

25 MS: m/z = 302 (M+1)

実施例762

trans−3−[(4−トリフルオロメチル−1H−インダゾール−5−イ
 ル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

(a) 2−{trans−3−[(4−トリフルオロメチル−1H−インダゾ

ールー5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3
(2H) -ジオンの合成

実施例474で得た5-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-1H-インダ
ゾール (0.303 g, 1.50 mmol), 実施例326(d)で得た c
5 i s - 2 - - (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1,
3 (2H) -ジオン (0.368 g, 1.50 mmol), トリフェニルホス
フィン (433 mg, 1.65 mmol), テトラヒドロフラン (10 ml) の
混合物に氷冷下、ジイソプロピルジカルボキシレート (0.364 g, 1.80
mmol) を滴下し、30分後室温に昇温して終夜攪拌した。反応液を濃縮後、
10 残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=
3:1~2:1) で溶出することにより精製し、2- { t r a n s - 3 -
[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ
ヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの粗生成物 (c i
s - 2 - - (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3
15 (2H) -ジオンとの混合物) を0.324 g得た。

(b) t r a n s - 3 - [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-
5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

2- { t r a n s - 3 - [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-
5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H)
20 -ジオンの粗生成物 (0.324 g), 30%メチルアミン/メタノール溶液
(15 ml) の混合物を90℃で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣固体をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1→ク
ロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1) で溶出すること
により精製し、t r a n s - 3 - [(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾ
25 ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (70.4 mg, 16%, 2段
階) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.80-1.30 (2H, m), 1.
35-1.97 (4H, m), 1.90-2.11 (1H, m), 2.
67-2.80 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.

2.9-3.41 (1H, m), 4.97 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.01 (1H, s).

実施例 763

- 5 N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

実施例 587 で得た cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (0.066 g, 0.22 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に酢酸 (0.014 g, 0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.075 ml, 0.54 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.030 g, 0.22 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.043 g, 0.22 mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (0.4 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗淨して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗淨し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.067 g, 8
15 9%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.93-1.40 (4H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 1.94-2.20 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.45-4.62 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.00 (1H, s), 13.42 (1H, s).
25

実施例 763 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 764 の化合物を合成した。

実施例 764

N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミドの合成

ル) オキシ] シクロヘキシルプロパンアミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 1.02–1.38 (4H, m), 1.67–1.80 (2H, m), 1.95–2.15 (4H, m), 3.57–3.75 (1H, m),
 5 4.45–4.60 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.00 (1H, s), 13.42 (1H, s).

実施例 765

N-エチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成
 10

水素化リチウムアルミニウム (0.020 g, 0.54 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、実施例 16 で得た N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアセトアミド (0.062 g, 0.18 mmol) を加え、加熱還流して 7 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.08 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン=20:1) で溶出することにより精製し、N-エチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (27.8 mg, 47%) を得た。
 15
 20

融点: 158~163°C

実施例 765 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 766 の化合物を合成した。但し、実施例 764 で得た N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルプロパンアミド
 25 を原料に用いた。

実施例 766

N-プロピル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1504, 1329, 1234, 1119, 1

037, 903.

実施例767

N, N-ジメチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 5 実施例587で得たcis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (70 mg, 0.24 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.065 ml) を添加し、ここに37%ホルムアルデヒド水溶液 (35 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.1
- 10 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20:1:1) で溶出することにより精製し、N, N-ジメチル-N-cis-3-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (48.3 mg, 63%) を得た。
- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1329, 1236, 1115, 901.

実施例767の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例768の化合物を合成した。但し、実施例586で得たtrans-4-{[4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例768

N, N-ジメチル-N-trans-4-[(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 1506, 1327, 1236, 1188, 1120, 1052, 941, 902.

実施例769

N-ベンジル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

- 実施例 408 で得た *trans*-4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98 mg, 0.40 mmol) のメタノール溶液 (2.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、ここにベンズアルデヒド (85 mg, 0.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.48 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:2→酢酸エチル/トリエチルアミン=20:1) で溶出することにより精製し、*N*-ベンジル-*N*-*trans*-4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (45.6 mg, 31%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1452, 1232, 1099, 935, 804, 744, 696.

- 実施例 769 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 770~781 の化合物を合成した。

実施例 770

N-(2-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1232, 1101, 943, 800, 754.

- 20 実施例 771

N-(3-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 134~137°C

実施例 772

- 25 *N*-(4-クロロベンジル)-*N*-*trans*-4- [(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 148~150°C

実施例 773

N-(3-メトキシベンジル)-*N*-*trans*-4- [(4-メチル-1*H*-

インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 150~153°C

実施例 774

N-(4-メトキシベンジル)-N-trans-4-[(4-メチル-1H-
5 インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

融点: 176~178°C

実施例 775

N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-N-trans-4-[(4-メチ
ル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

10 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1327, 1120, 943, 804, 702.

実施例 776

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-N-trans-4-
[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミ

15 ン

IR (neat) cm^{-1} ; 1247, 1034, 928, 796.

実施例 777

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキ
シ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イルメチル) アミン

20 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1221, 1091, 941, 756.

実施例 778

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキ
シ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-3-イルメチル) アミン

25 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1222, 1091, 941, 755.

実施例 779

N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキ
シ] シクロヘキシル-N-(ピリジン-4-イルメチル) アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1558, 1222, 1095, 941, 796.

実施例 780

N-イソブチル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1236, 1101, 935, 873, 790.

実施例 781

N-フェネチル-N-trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

10 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1093, 940.

実施例 782

N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミドの合成

実施例 408 で得た trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98 mg, 0.40 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液にシクロプロパンカルボン酸 (0.034 g, 0.40 mmol)、トリエチルアミン (0.14 ml, 1.0 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.054 g, 0.40 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.077 g, 0.40 mmol) を加えて終夜攪拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく攪拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して攪拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、N-trans-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド (115 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.55-0.67 (4H, m), 1.15-1.32 (2H, m), 1.38-1.53 (3H, m), 1.75

− 1. 86 (2H, m), 1. 95−2. 06 (2H m), 2. 36 (3H, s), 3. 50−3. 65 (1H, m), 3. 97−4. 09 (1H m), 7. 12 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 84 (1H, s).

- 5 実施例 782 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 783〜787 の化合物を合成した。

実施例 783

N-*t r a n s*- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミド

- 10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ; 1. 13−1. 30 (2H, m), 1. 36−1. 73 (11H, m), 1. 74−1. 85 (2H, m), 1. 95−2. 06 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 3. 46−3. 65 (1H, m), 3. 95−4. 07 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 27 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 61 (1H, d, J=7. 7 Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 85 (1H, s).
- 15

実施例 784

2-メトキシ-N-*t r a n s*- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ; 1. 26−1. 53 (4H, m), 1. 70−1. 81 (2H, m), 1. 90−2. 06 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 3. 27 (3H, s), 3. 58−3. 70 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 3. 95−4. 03 (1H, m), 7. 11 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).
- 25

実施例 785

N-*t r a n s*- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ; 1. 17−1. 55 (4H, m),

1. 69-1. 86 (5H, m), 1. 96-2. 16 (3H, m), 2.
37 (3H, s), 3. 52-3. 68 (1H, m), 3. 68-3. 80
(1H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 3. 90-4. 02 (1
H, m), 4. 11-4. 18 (1H, m), 7. 11 (1H, d, J=8.
5 8 Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 50 (1H,
d, J=8. 3 Hz), 8. 00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例 786

N-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミド

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 14-1. 31 (2H, m),
1. 39-1. 55 (2H, m), 1. 75-1. 87 (2H, m), 1.
87-2. 06 (4H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 80-2. 92
(1H, m), 3. 50-3. 73 (4H, m), 3. 81 (1H, t, J
=8. 1 Hz), 3. 95-4. 06 (1H, m), 4. 11-4. 18
15 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 27 (1H,
d, J=8. 8 Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 00
(1H, s), 12. 85 (1H, s).

実施例 787

2-ジメチルアミノ-N-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 22-1. 55 (4H, m),
1. 70-1. 82 (2H, m), 1. 91-2. 04 (2H, m), 2.
14 (6H, s), 2. 37 (3H, s), 2. 80 (2H, s), 3.
55-3. 70 (1H, m), 3. 95-4. 06 (1H, m), 7. 11
25 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 27 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8.
00 (1H, s), 12. 86 (1H, s).

実施例 788

N-シクロプロピルメチル-N-*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、実施例 35 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド (0.108 g, 0.35 mmol) を加え、加熱還流
5 して 7 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.02 ml)、2*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (0.04 ml)、水 (0.08 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5:15:1) で溶出することにより精製し、*N*-シクロプロピルメチル-*N-trans*-4-[(4-メチル-1*H*-
10 -インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (82.3 mg, 80%) を得た。

融点: 132~134°C

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 789 の化合物を合成した。但し、実施例 783 で得た *N-trans*-{4-[(4-メチル-
15 1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキシアミドを原料に用いた。

実施例 789

N-シクロペンチルメチル-*N-trans*-4-[(4-メチル-1*H*-イン
ダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

20 融点: 180°C

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 790 の化合物を合成した。但し、実施例 784 で得た 2-メトキシ-*N-trans*-{4-
[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ア
セトアミドを原料に用いた。

25 実施例 790

N-(2-メトキシエチル)-*N-trans*-4-[(4-メチル-1*H*-イン
ダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1093, 941.

実施例 788 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 791 の化合物を

合成した。但し、実施例785で得たN-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミドを原料に用いた。

実施例791

- 5 N-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン
IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1220, 1072, 941.

- 実施例788の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例792の化合物を合成した。但し、実施例786で得たN-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミドを原料に用いた。

- 10 実施例792
N-*trans*-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン
15 IR (neat) cm^{-1} ; 1508, 1223, 1092, 943.

実施例793

メチル 3-({*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロパノエート

- 実施例408で得た*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (98.1mg, 0.40mmol),
20 メタクリル酸メチル (43mg, 0.50mmol), メタノール (2.0ml) の混合物を50℃で6時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル/トリエチルアミン=20:1) で溶出することによりメチル 3-({*trans*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) プロ
25 パノエート (121 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.95-1.13 (2H, m), 1.32-1.60 (3H, m), 1.90-2.02 (4H, m), 2.30-2.45 (5H, m), 2.58-2.67 (2H, s), 3.57

(3H, s), 3.96–4.07 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 12.84 (1H, s).

実施例 794

- 5 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1H-インダゾールの合成

(a) trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミンの合成

- 10 実施例 408 で得た trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン (245 mg, 1.00 mmol), p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (50 mg, 0.20 mmol), p-トルエンスルホン酸一水和物 (380 mg, 2.00 mmol), N-メチルピロリドン (5.0 ml) の混合物を 90°C で 13 時間撹拌した。反応液に 1N-
 15 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で 2 回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1→クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20:1:1) で溶出することにより精製し
 20 trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシルアミン (215 mg, 65%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.08–2.20 (12H, m), 2.40–2.62 (5H, m), 2.71–2.85 (1H, m), 3.68–3.80 (1H, m), 3.92–4.07 (2H, m), 5.66 (1
 25 H, dd, $J=9.4\text{ Hz}$, 2.6 Hz), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s).

(b) 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

trans-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシルアミン (106 mg, 0.321 mmol), 1,4-ジブロモブタン (69.3 mg, 0.321 mmol), 炭酸カリウム (110 mg, 0.80 mmol), N, N-ジメチルアセトアミド (2.0 ml) の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:2→ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20:40:3) で溶出することにより精製し4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (67.1 mg, 55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.75-2.20 (16H, m), 2.43-2.65 (9H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.92-4.07 (2H, m), 5.62-5.68 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.96 (1H, s).

(c) 4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (62.1 mg, 0.162 mmol), 4N塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml), イソプロパノール (2.0 ml) の混合物を室温下で4時間攪拌した。溶媒を留去し残査に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=20:40:3) で溶出することにより精製し4-メチル-5-[(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール (28.3 mg, 58%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1506, 1217, 1097, 941.

実施例455、及び、実施例461の方法に準じて行ない、以下に示す実施例795～実施例802の化合物を合成した。ただし、実施例410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサ
5ンアミンを原料に用いて合成した。

実施例795

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ペンチルアミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ペンタンアミド
10

MS: $m/z = 330$ (M+1)

(b) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ペンチルアミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2933, 2852, 1225, 1095, 9
15 39, 787.

実施例796

N-イソブチル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) 2-メチル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド
20

MS: $m/z = 316$ (M+1)

(b) N-イソブチル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 2864, 1228, 1103, 9
25 53, 943, 796.

実施例797

N-(2-メトキシエチル) -N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) 2-メトキシ-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

ル-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS : $m/z = 318$ ($M+1$)

(b) N-(2-メトキシエチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.78 (8H, m) , 2.03-2.07 (2H, m) , 2.49 (3H, s) , 2.60 (1H, m) , 2.86 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$) , 3.38 (3H, s) , 3.55 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$) , 3.70 (1H, m) , 4.36 (1H, m) , 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 7.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 8.01 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$) .
- 10

実施例 798

N-(シクロプロピルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

- (a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキサミド
- 15

MS : $m/z = 314$ ($M+1$)

(b) N-(シクロプロピルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.11-0.16 (2H, m) , 0.44-0.52 (2H, m) , 1.01 (1H, m) , 1.53-1.78 (6H, m) , 2.02-2.07 (2H, m) , 2.46 (3H, s) , 2.55 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$) , 2.61-2.68 (1H, m) , 4.34 (1H, m) , 7.05 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$) , 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$) , 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$) .
- 20

25 実施例 799

N-(シクロペンチルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロペンタンカルボキサミド

MS : $m/z = 342$ ($M+1$)

(b) N-(シクロペンチルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2929, 2862, 1223, 1090, 939, 914, 795.

実施例800

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

MS : $m/z = 344$ ($M+1$)

(b) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50-1.80 (7H, m), 1.83-2.07 (5H, m), 2.48 (3H, s), 2.56-2.63 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J=12$, 8.0 Hz), 2.79 (1H, dd, $J=12$, 3.8 Hz), 3.73-3.80 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=0.92$ Hz).

実施例801

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド

MS : $m/z = 344$ ($M+1$)

(b) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン

ン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.55–1.75 (7H, m), 2.02–2.13 (3H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.53–2.63 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.52 (1H, dd, $J = 8.4, 6.1 \text{ Hz}$), 3.72–3.79 (1H, m), 3.84–3.95 (1H, m), 4.32 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 0.92 \text{ Hz}$).

実施例 802

- 10 N-ベンジル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミンの合成

(a) N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ベンズアミド

MS: $m/z = 350$ ($M+1$)

- 15 (b) N-ベンジル-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54–1.83 (6H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.22–7.39 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J = 0.92 \text{ Hz}$).

実施例 423の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 803～実施例 807の化合物を合成した。ただし、実施例 410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例 803

N-(2-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.56–1.65 (2H, m), 1.73–1.83 (4H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.72 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.35 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17–7.50 (5H, m), 8.00 (1H, s).

実施例804

N-(3-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54–1.77 (6H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.65 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.32 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19–7.25 (4H, m), 7.35 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{Hz}$).

実施例805

15 N-(4-クロロベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.55–1.75 (6H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.62 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.29 (4H, s), 8.03 (1H, d, $J=0.55\text{Hz}$).

実施例806

N-(2-フリルメチル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.59–1.77 (6H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.36 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.32 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.37 (1H,

m), 8.01 (1H, s).

実施例807

N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-(チエン-2-イルメチル) アミン

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.77 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.72 (1H, m), 4.08 (2H, s), 4.34 (1H, m), 6.95-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20-7.25 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$).

10 実施例808

N-(2-フルオロベンジル) -N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.78 (6H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.63 (1H, m),
15 m), 3.92 (2H, s), 4.33 (1H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.37 (1H, dt-like, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例809

- 20 N-(3-フルオロベンジル) -N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.54-1.76 (6H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.64 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.32 (1H, m), 6.93 (1H, m),
25 m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$).

実施例810

N-(4-フルオロベンジル) -N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.53–1.80 (6H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.33 (1H, m), 6.96–7.06 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31–7.35 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=0.92\text{Hz}$).

実施例 811

N-(2-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2943, 1497, 1250, 1227, 1126, 941, 752.

実施例 812

N-(3-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1265, 1221, 1039, 941, 785.

実施例 813

N-(4-メトキシベンジル)-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン

IR (neat) cm^{-1} ; 2945, 1508, 1250, 941, 750.

実施例 455の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 814、815の化合物を合成した。ただし、実施例 410で得たシス-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミンを原料に用いて合成した。

25 実施例 814

3, 3, 3-トリフルオロ-N-{cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド

MS: $m/z=356$ ($M+1$)

実施例 815

2- (ベンジルオキシ) -N- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

MS : m/z = 394 (M+1)

実施例 816

- 5 4-メチル-5- [(4-モルホリン-cis-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール・塩酸塩の合成

(a) 2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 2- {cis-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (100 mg, 0.266 mmol) のテトラヒドロフラン (2.7 ml) 溶液に 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (36 μ l, 0.399 mmol)、及び、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (15 mg, 0.069 mmol) を加え
- 15 70℃で4時間保温攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、
- 2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (99.6 mg, 82%) を得た。

- 20 (b) cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

2- {cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (95.5 mg, 0.208 mmol) と

- 25 30% メチルアミン-エタノール溶液 (5.0 ml) の混合液を加熱還流下2時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニウム水で溶出) で精製し、cis-4- [(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

(60.4 mg, 88%) を得た。

(c) 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 5 *cis*-4-[(4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (200 mg, 0.607 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液にビス-2-プロモエチルエーテル (76.4 μ l, 0.607 mmol)、及び、炭酸カリウム (252 mg, 1.82 mmol) を加え80℃で6時間保温攪拌
- 10 した。反応液を放冷後、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (186 mg, 77%) を得た。

- 15 (d) 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

- 4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (186 mg, 0.465 mmol) の2-プロパノール (4.0 ml) 溶液に4N
- 20 -塩化水素-ジオキサン (4.0 ml, 16 mmol) を加え室温で24時間保温攪拌した。析出してきた白色沈殿を濾取、減圧乾燥して4-メチル-5-[(4-モルホリン-*cis*-4-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール・塩酸塩 (149 mg, 91%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ; 1.56 (2H, m), 1.80
- 25 -2.08 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.08-3.15 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.42 (2H, *d-like*, J=12.1 Hz), 3.85-3.98 (4H, m), 4.48 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, d, J=0.92 Hz), 10.97 (1H, *br*

s) .

実施例 4 2 3 の方法に準じて行ない、以下に示す実施例 8 1 7、8 1 8 の化合物を合成した。ただし、実施例 6 9 3 で得た *c i s* - 5 - [(3 - アミノシクロヘキシル) オキシ] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボニトリルを原料に用いて

5 合成した。

実施例 8 1 7

c i s - 5 - { [3 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} - 1 H - インダゾール - 4 - カルボニトリル

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 2222, 1495, 1313, 1

10 236, 1028, 945, 750.

実施例 8 1 8

c i s - 5 - { [3 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} - 1 H - インダゾール - 4 - カルボニトリル

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 2218, 1498, 1311, 1

15 242, 1022, 947, 795.

実施例 8 1 9

2 - メチル - N - { *c i s* - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例 4 1 1 で得た *c i s* - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 -

20 イル) オキシ] シクロヘキサミンの一塩酸塩 (100mg, 0.35 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液中にイソ酪酸 (36.2 μL , 0.39 mmol)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (74.8mg, 0.39 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (52.8mg, 0.39 mmol) およびトリエチル

25 ルアミン (0.18ml, 1.28 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、トルエン、水を加えて分配後酢酸エチル - トルエン (1/1) で 2 回抽出し、飽和重層水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1 で溶出) で精製することにより、2 - メチル - N

— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド (86.3mg, 77%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 953, 1086, 1215, 1543, 1635.

- 5 実施例819の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例820～826の化合物を合成した。

実施例820

N— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン—3—カルボキシアミド

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 954, 1031, 1215, 1514, 1543, 1633.

実施例821

2—メトキシ—N— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 953, 1112, 1232, 1512, 1647.

実施例822

3, 3, 3—トリフルオロ—N— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 20 IR (neat) cm^{-1} ; 1013, 1084, 1146, 1552, 1655.

実施例823

N— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミド

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 955, 1086, 1217, 1551, 1633.

実施例824

2, 2—ジメチル—N— {c i s—3— [(4—メチル—1H—インダゾール—5—イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 951, 1200, 1535, 1628, 2945.

実施例 825

2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アセトアミド

LC/MS: $M+1=433.4$

実施例 826

N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}イソニコチンアミド

IR (neat) cm^{-1} ; 650, 945, 1009, 1537, 1633.

実施例 827

N-イソブチル-N-{シス-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン・一塩酸塩の合成

実施例 819 で得た 2-メチル-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}プロパンアミド (76 mg, 0.24 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に水素化アルミニウムリチウム (45.6 mg, 1.20 mmol) を加えて 85℃ にて 12 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後水 (46 μL)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (92 μL)、水 (138 μL)、を加えて 30 分攪拌した後、セライト濾過した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール (5%アンモニア水) : クロロホルム = 1/10) にて精製した。精製物の 2-プロパノール溶液に 1N-塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0.25 mL) を加え、30 分攪拌し溶媒を減圧留去後、2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで晶析し、N-イソブチル-N-{cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキシル}アミン・一塩酸塩 (42.0 mg, 49%) を得た。

LC/MS: $M+1=302.3$

実施例 8 2 8

N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩の合成

- 5 実施例 8 2 0 で得た N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} テトラヒドロフラン-3-カルボキシアミドを用いて実施例 8 2 7 の方法に準じて行い、N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩を得た。

- 10 I R (n e a t) c m⁻¹; 1 0 4 1, 1 0 9 0, 1 2 2 3, 1 5 1 0, 2 9 4 3.

実施例 8 2 9

N- (2-メトキシエチル) -N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 8 2 1 で得た 2-メトキシ N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例 8 2 7 の方法に準じて行い、N- (2-メトキシエチル) -N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

- 20 L C / M S : M + 1 = 3 0 4. 2

実施例 8 3 0

N- (シクロプロピルメチル) -N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

- 25 実施例 8 2 3 で得た N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} シクロプロパンカルボキシアミドを用いて実施例 8 2 7 の方法に準じて行い、N- (シクロプロピルメチル) -N- {c i s-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

I R (n e a t) c m⁻¹; 8 0 0, 1 2 1 1, 1 2 6 7, 1 5 2 9, 2 6

11.

実施例 831

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-ネオペンチルアミン・一塩酸塩の合成

- 5 実施例 824 で得た 2, 2-ジメチル-N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、N- (3, 3-ジメチルブチル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 1115, 1227, 1375, 1518, 2953.

実施例 832

N~1~ - {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシンアミド・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 825 で得た 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル) -N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド (70 mg, 0.16 mmol) に 40%メチルアミンメタノール溶液 (5 mL) を加えて一晩攪拌した。反応液を減圧留去後シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。精製物の
- 20 2-プロパノール溶液に塩酸-ジエチルエーテル溶液を加えて 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去後 2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルで晶析し、N~1~ (命名確認要す) - {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシンアミド・一塩酸塩 (39 mg, 79%) を得た。

- 25 IR (neat) cm^{-1} ; 1201, 1267, 1556, 1662, 2943.

実施例 833

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N- (ピリジン-4-イルメチル) アミンの合成

- 実施例 411 で得た *cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100 mg, 0.41 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) にイソニコチンアルデヒド (42.8 μ L, 0.45 mmol)、酢酸 (0.23 mL, 4.08 mmol) を加えて 10 分攪拌後シ
- 5 アノトリ水素化ホウ素ナトリウム (28.2 mg, 0.45 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル、メタノール (5%アンモニア水) /クロロホルム=10/100) にて精製し、*N*-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール
- 10 -5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -*N*-(ピリジン-4-イルメチル) アミン (58.7 mg, 43%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 941, 1092, 1221, 1508, 1603, 2933.

- 実施例 833 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 834~実施例 8
- 15 36 の化合物を合成した。

実施例 834

N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -*N*-(ピリジン-3-イルメチル) アミン・一塩酸塩
LC/MS: $M+1=337.3$

20 実施例 835

N-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -*N*-(ピリジン-2-イルメチル) アミン
IR (neat) cm^{-1} ; 939, 1092, 1221, 1732, 2935.

25 実施例 836

エチル *N*-{*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシネート
LC/MS: $M+1=332.5$

実施例 837 2-({*cis*-3-[(4-メチル-1*H*-インダゾール-5

ーイル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) エタノールの合成

- 水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン懸濁液に、実施例 836 で得たエチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} グリシネートを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水、2N-水酸化ナトリウム水溶液、水を加え1時間攪拌後セライト濾過した。濾液を濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (メタノール (アンモニア水を含む) /クロロホルム=1/10) にて精製し、2- ({cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミノ) エタノール (17.6mg, 40%) を得た。

- 10 IR (neat) cm^{-1} ; 943, 1057, 1093, 1223, 3188.

実施例 838

メチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエートの合成

- 15 実施例 411 で得た cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (100mg, 0.41mmol) のメタノール溶液 (5mL) にアクリル酸メチル (0.04mL, 0.49mmol) を加えて 50℃ にて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール/クロロホルム=1/10) にて精製し、
- 20 メチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエート (88.0mg, 65%) を得た。
- LC/MS: $M+1=332.2$

実施例 838 の方法に準じて反応を行い、実施例 839 の化合物を合成した。

実施例 839

- 25 tert-ブチル N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - β -アラニエート
- LC/MS: $M+1=374.3$

実施例 840

N- {cis-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル}-ベータ-アラニン ビス (トリフルオロアセテート) の合成
 トリフルオロ酢酸 (5 mL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、実施例 8 3
 9 で得た *tert*-ブチル N- { *cis*-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } -β-アラニエート (106 mg,
 5 0.28 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を 0℃ にて加え、室温にて
 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去後トルエンで共沸させることによって、N-
 { *cis*-3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シク
 ロヘキシル } -β-アラニン・二トリフルオロ酢酸塩 (196.2 mg,
 quant.) を得た。

10 LC/MS : M+1 = 318.2

実施例 8 4 1

trans-N- { 4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } -N, N-ジメチルアミンの合成

実施例 7 4 4 で得た *trans*-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-
 15 5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミン (130 mg, 0.5 mmol) の
 メタノール溶液 (3 mL) に酢酸 (0.14 mL, 2.5 mmol)、ホルムア
 ルデヒド水溶液 (209.3 mg, 2.5 mmol) を加えた後、シアノ水素化
 ホウ素ナトリウム (157.7 mg, 2.5 mmol) を加えて一晩攪拌した。
 反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後クロロホルムで 3 回抽出し無
 20 水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノ
 ール: クロロホルム = 0/100 ~ 10/100) にて精製し、*trans*-N-
 { 4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキ
 シル } -N, N-ジメチルアミン (82.3 mg, 57%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 798, 895, 947, 1057, 1498.

25 実施例 8 4 2

N- { *cis*-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル } -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

実施例 7 4 5 で得た *cis*-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-
 イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例 8 4 1 の方法に準じて反応

を行い、得られた精製物 (126 mg) の2-プロパノール溶液 (5 ml) に、
 1 N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.88 mL) を加え、30分攪拌し溶媒
 を減圧留去後、2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル-ジエチルエーテル
 で晶析し、N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イ
 5 ル) オキシ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩 (85.2
 mg, 46%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 982, 1036, 1211, 1257, 1525.

実施例843

10 cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]
 シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

実施例746で得たcis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-
 イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、
 cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]
 15 シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 843, 943, 997, 1242, 1446.

実施例844

N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキ
 シ] シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩の合成

20 trans-3- ((4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ)
 シクロヘキサミンを用いて実施例842の方法に準じて行い、N-
 {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]
 シクロヘキシル} -N, N-ジメチルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 804, 841, 1211, 1259, 152
 25 7.

実施例845

trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキ
 シ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例744で得たtrans-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-

5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、*trans*-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1111, 1321, 1551, 1624, 2937.

実施例 846

trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成

実施例 744 で得た *trans*-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、*trans*-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1119, 1231, 1545, 1633, 2933.

15 実施例 847

N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 745 で得た cis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、
20 N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 957, 1111, 1232, 1545, 1632.

実施例 848

25 cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 746 で得た cis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、
cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シクロヘキシル} アセトアミドを得た。

LC/MS : $M+1=302.3$

実施例 849

N- { t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドの合成

実施例 747 で得た t r a n s - 3 - ((4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、N- { t r a n s - 3 - [(4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドを得た。

10 LC/MS : $M+1=302.3$

実施例 850

t r a n s - N - エチル - 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

実施例 845 で得た t r a n s - N - { 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } アセトアミドを用いて、実施例 827 の方法に準じて行い、t r a n s - N - エチル - 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 791, 845, 1059, 1213, 1524.

20 実施例 851

t r a n s - 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] - N - プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) t r a n s - N - { 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドの合成

25 実施例 744 で得た t r a n s - 4 - ((4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 819 の方法に準じて行い、t r a n s - N - { 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オキシ] シクロヘキシル } プロパンアミドを得た。

(b) t r a n s - 4 - [(4 - エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) オ

キシ] -N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

trans-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて、実施例827の方法に準じて
 行い、trans-4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]
 5 シ] -N-プロピルシクロヘキサンアミン・一塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.90 (t, 3H), 1.17
 (t, 3H), 1.45 (q, 4H), 1.63 (m, 2H), 2.09
 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 4.06
 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J=8.89Hz), 7.29 (d,
 10 1H, J=8.89Hz), 8.03 (s, 1H), 8.77 (br, 1H),
 8.89 (br, 1H).

実施例852

N-エチル-N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

15 実施例847で得たN- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例827の方法に準じて行い、N-エチル-N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm⁻¹; 799, 1036, 1211, 1257, 15
 20 27.

実施例853

N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成

(a) N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドの合成
 25

実施例745で得たcis-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサンアミンを用いて実施例819の方法に準じて反応を行い、N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを得た。

(b) N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成

N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} プロパンアミドを用いて実施例827の方法に準じて反応
5 を行い、N- {cis-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1012, 1207, 1257, 1456, 1527.

実施例854

10 cis-N-エチル-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

実施例848で得たcis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例827の方法に準じて行い、cis-N-エチル-N- {4- [(4-エチル-1H-イン
15 ダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 812, 1045, 1217, 1261, 1525.

実施例855

cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩の合成
20

実施例746で得たcis-4- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例853の方法に準じて行い、cis-N- {4- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

25 IR (neat) cm^{-1} ; 800, 1217, 1261, 1525, 2939.

実施例856

N-エチル-N- {trans-3- [(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩の合成

実施例 849 で得た N -{trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを用いて実施例 827 の方法に準じて行い、 N -エチル- N -{trans-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 800, 1221, 1257, 1458, 1527, 2943.

実施例 857

N -{trans-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - N -プロピルアミン・一塩酸塩の合成

実施例 747 で得た trans-3- ((4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ) シクロヘキサミンを用いて実施例 853 の方法に準じて行い、 N -{trans-3-[(4-エチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} - N -プロピルアミン・一塩酸塩を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1221, 1257, 1458, 1525, 2939.

実施例 858

5- { (2S*4R*6S*) - [(2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] } -4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

(a) (2S*4R*6S*) -4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t -ブチルの合成

(2S*4S*6S*) -2, 6-ジメチル-4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (388mg, 3.00mmol) のジメチルホルムアミド (6ml) 溶液にトリエチルアミン (1.67ml, 12.0mmol)、二炭酸ジ- t -ブチル (2.76ml, 12.0mmol) を加えて 60°C にて 3 時間攪拌した。その後二炭酸ジ- t -ブチル (1.38ml, 6.0mmol) を加えて 60°C にてさらに 2 時間攪拌した。水、5%-硫酸水素カリウムを加えて反応を停止した後に、酢酸エチル-トルエン (1:1) にて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより (2S*4

R*6 S*) - 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチル (373 mg, 54%) を得た。

(b) 5- { (2 S*4 R*6 S*) - [(2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] } - 4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩の合成

- 5 (2 S*4 R*6 S*) - 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-炭酸 t-ブチル (144 mg, 0.628 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) に 4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (140 mg, 0.945 mmol)、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (253 mg, 0.943 mmol) を加えて 100℃ にて 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルムで希釈後に 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、再度減圧下溶媒を留去した。ここにメタノール (3 ml)、4N-塩酸-ジオキサン (3 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-酢酸エチルにて晶析し、5- { (2 S*4 R*6 S*) - [(2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ] } - 4-メチル-1H-インダゾール・塩酸塩 (30 mg, 16%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1283, 1219, 1209, 1151, 997, 941.

試験例 1

Rh oキナーゼリン酸化阻害アッセイ

- 20 牛の脳抽出画分は、以下のように調製した。すなわち、牛の脳より灰白質を細切後、2倍量の免疫沈降用緩衝液 (10mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris) (pH 7.5), 1% トリトン X-100, 0.5% NP-40, 150mM NaCl, 20mM フッ化ナトリウム, 1mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1mM エチレンジアミン四酢酸 (EGTA), 0.2mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)) に懸濁し、ポリテトラフルオロエチレン製のポッター型ホモジェナイザーを用いて組織を破壊した。20,000 g で 15 分間の遠心を行った後、上清を回収し、さらに 100,000 g、60 分間の超遠心を行った。その上清を回収し、牛の脳抽出画分とした。

また、抗 Rh oキナーゼ抗体固定化プレートを以下のように作製した。すなわ

ち、二次抗体（抗ヤギIgG（Fc）抗体）をリン酸緩衝生理食塩水（Phosphate-Buffered Saline：PBSで1/300（1 μ l抗体/300 μ l PBS）に希釈し、96穴ELISAプレートの各穴に100 μ lずつ添加した。室温で2時間の吸着を行った後、上清を取り除いた。その後、100 μ lのPBSを添加後、上清を取り除いた（この洗浄操作を2
5 回実施）。洗浄後、100 μ lのブロッキング緩衝液（0.05% Tween 20、0.25% 牛血清アルブミン（脂肪酸フリー）/PBS）を添加し、室温で1時間のブロッキングを行った。ブロッキング後、100 μ lのブロッキング緩衝液で洗浄を2回行い、PBSで1/200（0.5 μ l（0.1 μ g）/100 μ l）希釈された一次抗体（抗ROKII（Rhキナーゼ）ペプチド抗体）を100 μ l添加し、室温で2時間の吸着を行った。吸着後、100 μ lの
10 ブロッキング緩衝液で1回洗浄した。さらに100 μ lのブロッキング緩衝液を添加し、抗Rhキナーゼ抗体固定化プレートとした。

上記プレートを用いて牛脳抽出画分からRhキナーゼを選択的に固定化し、Rhキナーゼリン酸化アッセイを行なった。1.5mg/mlに調製した牛の脳抽出液を抗体固定化プレートに100 μ l添加し、4℃、一時間反応させることによって、
15 Rhキナーゼをプレートに固定化した。反応終了後、上清を捨て、100 μ l免疫沈降用緩衝液で3回洗浄した。さらに100 μ l緩衝液A（50 mM Tris（pH 7.5），10mM MgCl₂，150mM NaCl）で3回洗浄した。上清を除いたプレートに、上記の反応緩衝液（50mM Tris-HCl（pH 7.5），2mM EDTA，10mM MgCl₂）を40 μ l添加した。さらに化合物を含んだアデノシン5'-トリフォスフェイト（ATP）緩衝液（0.1 μ M ATP
20 （6 nM [γ -³²P] ATPを含む）、10 μ g ヒストン（HF2A））を調製し、その溶液10 μ lをプレートに加えることによって反応を開始した。反応は、室温4時間で行った。反応停止は、最終濃度75mMのリン酸溶液、50 μ M ATPを添加することによって行った。反応終了後、ベータプレート1205（Wallac社）専用のホスホセルロースフィルターに反応液を50 μ lスポットした。スポット終了後、そのフィルター
25 を75mMのリン酸溶液150mlで10分間洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返し行った。洗浄終了後、そのフィルターを乾燥させ、セロハンの袋で包み、液体シンチレーションカクテルを10ml加えた。そのフィルターにトラップされたエネルギー量（ β 線放射能カウント数）をベータプレート1205で測定した。

Rhキナーゼが含まれていないサンプルのカウント数をバックグラウンド（＝

活性0%)とし、化合物が含まれていないサンプルにおけるカウント数(Rhokinaseリン酸化活性)を活性率100%とした。リン酸化反応を50%阻害する化合物濃度をRhokinaseのIC₅₀値とした。

本試験において、実施例1の化合物のRhokinase IC₅₀値は0.4 μl/mlであった。

試験例2

摘出膀胱排尿筋収縮抑制作用

ハートレー系雄性モルモット(約7週齢)を頭部打撲後、脱血死させ、膀胱を摘出した後、37℃に保温し、95% O₂ - 5% CO₂にて通気したクレブスーヘンゼライト栄養液(118.4 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM KH₂PO₄, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 11 mM グルコース)を満たした容量25 mlのマグヌス管内に懸垂した(静止張力1 g)。膀胱標本の張力は等尺性トランスデューサで測定し、アンプ(AP-641G、日本光電)を介してレコーダに記録した。静止張力を負荷後45分間安定化させた後、アセチルコリン0.3~300 μMを用いて、膀胱を収縮させた。その後クレブスーヘンゼライト栄養液にて洗浄、安定化させたのち被験物質を100 μg/ml加えて10分後より再度アセチルコリン0.3~300 μMを用いて、膀胱を収縮させた。1回目のアセチルコリンによる最大収縮反応を100%としたときの膀胱収縮率で評価した。結果を図1に示す。

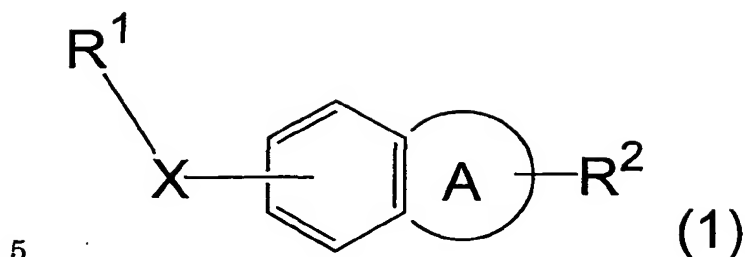
20 産業上の利用の可能性

本発明化合物はRhokinase阻害作用を有し、Rhokinaseの阻害およびRhokinase阻害によるNa⁺/H⁺交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されると考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患(慢性動脈閉塞症、脳卒中)、細胞の過剰増殖・遊走・線維化(例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など)抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受

精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (1) :



[式中、 R^1-X は同一もしくは異なって1～4個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、
 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、
 10 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換も
 しくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、
 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、
 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または
 $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
 15 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子
 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。）を表す。

nは、0、1または2を表す。

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、置
 換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換
 20 もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置
 換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、
 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアル
 キル基が置換したシクロアルキル基を表す。

25 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無

置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、

- 5 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。但し、 R^2 が窒素原子上の置換基である場合、 R^2 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
- 10 置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

- R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。
- 15

m は、0、1または2を表す

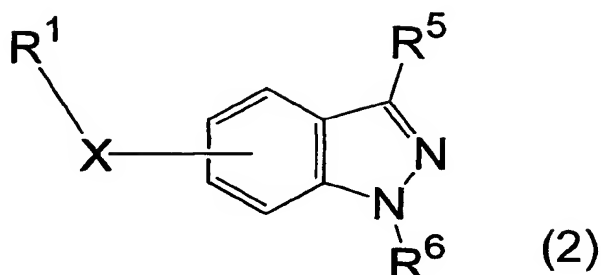
- R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。
- 20

- 25 R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容さ

れる塩を含有する、R h o キナーゼ阻害剤。

2. 式 (2) :



5 [式中、R¹-X-は同一もしくは異なって1～4個存在する。

XおよびR¹は請求項1と同じ意味を表し、

R⁵は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無

10 置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

R⁶は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：

$-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

20 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、およびmは請求項1と同じ意味を表す]で表される、請求項1記載のR h o キナーゼ阻害剤。

3. Xが式： $-N(R^3)-$ で表される基である、請求項1または2記載のR h o キナーゼ阻害剤。

4. Xが式： $-N(R^3)C(=O)-$ で表される基である、請求項1または25 2記載のR h o キナーゼ阻害剤。

5. Xが式： $-C(=O)N(R^3)-$ で表される基である、請求項1または2記載のR h oキナーゼ阻害剤。

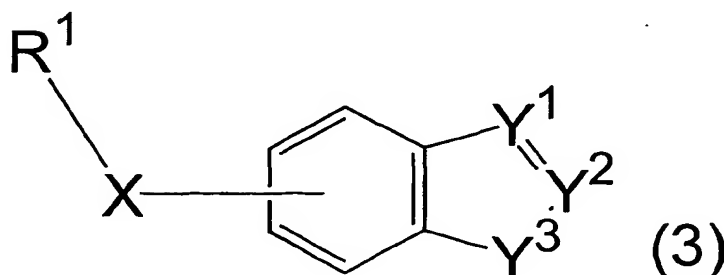
6. Xが式： $-O-$ で表される基である、請求項1または2記載のR h oキナーゼ阻害剤。

7. R^1 が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の飽和複素環基である、請求項1～6のいずれか一項に記載のR h oキナーゼ阻害剤。

8. 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、または置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、請求項7記載のR h oキナーゼ阻害剤。

9. 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤である、請求項1～6のいずれか1項に記載のR h oキナーゼ阻害剤。

10. 式(3)：



20 [式中、 R^1-X- は同一もしくは異なって1～4個存在する。

Xは単結合、または式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、

25 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、

$-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または
 $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子
 は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

5 n は、0、1または2を表す。

Y^1 は式： $-C(R^{51})=$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^2 は式：
 $=C(R^{52})-$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 Y^3 は式： $-N(R^6)$
 $-$ で表される基もしくは酸素原子を表す。

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、置換もしくは
 10 無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無
 置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは
 無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは
 無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは
 無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置
 15 換したシクロアルキル基を表す。

R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアル
 キル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複
 素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキ
 ル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

20 R^{51} および R^{52} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、
 カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシク
 ロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換
 の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは
 無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、
 25 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは
 $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

m は、0、1または2を表す。

R^8 、 R^9 、および R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置
 換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換

のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または R^9 と R^{10} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和 5 ～ 8 員環の環状アミノ基を表す。

R^{11} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

R^6 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：

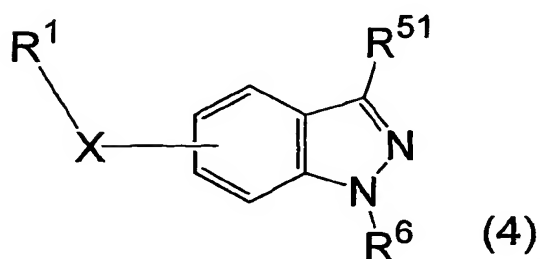
15 $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ で表される基を表す。

但し、 $\text{R}^1-\text{X}-$ が 1 個のみ存在する場合、次の化合物を除く。

- (1) X が単結合である場合、 R^1 が水素原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基である化合物、
- 20 (2) X が式： $-\text{O}-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子、無置換アルキル基、カルボキシ基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、または無置換ベンジル基である化合物、
- (3) X が式： $-\text{NH}-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子またはアミノ置換アルキル基である化合物、
- 25 (4) X が式： $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基である場合、 R^1 が水素原子である化合物、
- (5) X が式： $-\text{NHC}(=\text{O})-$ で表される基である場合、 R^1 がアルキル基、または無置換ベンジル基である化合物、
- (6) X が無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式： $-\text{O}-$ 、

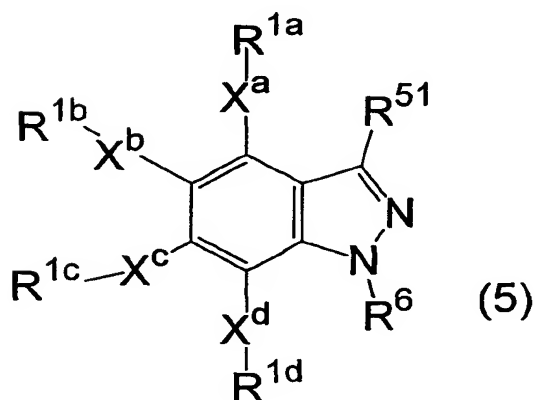
- $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、
 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または
 $-C(=O)-$ で表される基によって置き換えられていない場合、 R^1 が水素原子、または無置換アミノ基である化合物。]で表される化合物もしくはそのプロ
 5 ドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

11. 式(4) :



- [式中、X、 R^1 、 R^{51} および R^6 は請求項10と同じ意味を表す]で表される、
 10 請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

12. 式(5) :



- 15 [式中、 R^{51} および R^6 は請求項10と同じ意味を表す。

X^a 、 X^b 、 X^c 、および X^d は、それぞれ独立して、請求項10におけるXと同じ意味を表す。

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル

基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、

- 5 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式： $R^{1a}-X^a$ 、 $R^{1b}-X^b$ 、 $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、または R^{1d} が無置換のアルキル基である場合、対応する X^a 、 X^b 、 X^c 、または X^d

- 10 は式： $-C(=O)-$ で表される基ではない。] で表される、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

13. R^{1b} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

14. R^{1a} が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15. X^b が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

16. X^a が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

17. 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

18. 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、
5 請求項15記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

19. 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10 20. 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、請求項16記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

21. 式： R^{1*} および X^* で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項17記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容
15 される塩：

(i) R^{1*} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^* が単結合である、または、

(ii) X^* が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

20 22. 式： R^{1*} および X^* で表される基が、以下のいずれかのものである、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

(i) R^{1*} が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 X^* が単結合である、または、

25 (ii) X^* が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

23. X^* で表される基が、式： $-O-$ で表される基である、請求項22記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

24. 請求項10～23のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッ

グまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

25. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする尿失禁治療剤。

26. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項1記載の式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される

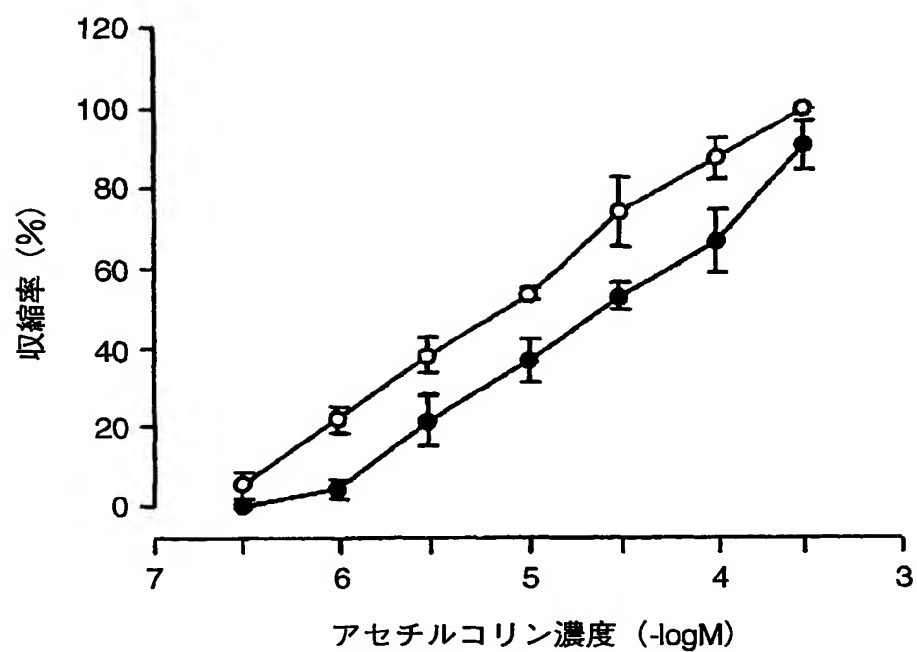
5 塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

27. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項10記載の式(3)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

28. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、請求項2記載の式(2)で
10 表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、請求項25記載の尿失禁治療剤。

1/1

FIG.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46,
A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08,
25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/81303 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG.), 01 November, 2001 (01.11.01), Examples 9, 83, 92 & US 2001/047031 A1	10, 11, 24
P, X	WO 01/56988 A1 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha), 09 August, 2001 (09.08.01), Claims; examples (Family: none)	1-3, 7-11, 24
X	WO 00/27819 A1 (Schering AG), 18 May, 2000 (18.05.00), Claims; examples 2, 72 & DE 19910396 A & BR 9915553 A & EP 1129074 A1 & NO 2001002245 A	10, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 September, 2002 (13.09.02)

Date of mailing of the international search report
08 October, 2002 (08.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/06173 A1 (Eli Lilly and Co.), 10 February, 2000 (10.02.00), Claims; example 3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10,11,24
X	JP 11-310568 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), Claims; compound 1a-21	10,11,24
X	US 5880151 A (Tularic Inc.), 09 March, 1999 (09.03.99), Claims; example 15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10,11,24
P,X	US 2001/034346 A1 (UK), 25 October, 2001 (25.10.01), Page 7; Par. No. [0089] & GB 2360280 A	10,11
X	US 5444038 A (Zenrca Ltd.), 22 August, 1995 (22.08.95), Example 14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10,11
X	WO 95/00509 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 05 January, 1995 (05.01.95), Table 3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10,11
X	JP 03-254698 A (Konica Corp.), 13 November, 1991 (13.11.91), Page 9, III-2 (Family: none)	10-12
X	EP 195238 A1 (Bayer AG), 24 September, 1986 (24.09.86), Examples & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12
X	WO 93/18008 A1 (Zeneca Inc.), 16 September, 1993 (16.09.93), Examples & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 02-48670 A (Konica Corp.), 19 February, 1990 (19.02.90), Table 1 (Family: none)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER), 17 November, 1977 (17.11.77), Claims; examples & JP 52-133982 A	10-12, 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 25

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The scope of "compounds having Rho kinase inhibiting activity" cannot be specified even with consideration given to the common general technical knowledge at the time of filing; therefore claim 25 does not satisfy the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05609

Claims 1, 3-6, 9, 10, and 24-27 include extremely many compounds, but only a small part of the compounds described in the claims are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, this search has been carried out with priority given to the part of compounds which are supported by the description and disclosed.

As to claims 2, 7, 8, 11-23, and 28, complete search has been carried out.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/05609

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D231/56, A61K31/416, 31/456, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P9/00, 9/10, 9/12, 13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06, 29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D, A61K, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 01/81303 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2001. 11. 01, 実施例9, 83, 92 & US 2001/047031 A1	10, 11, 24
P, X	WO 01/56988 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 2001. 08. 09 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-3, 7-11, 24
X	WO 00/27819 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT), 2000. 05. 18 特許請求の範囲, 実施例2.72 & DE 19910396 A & BR 9915553 A & EP 1129074 A1 & NO 2001002245 A	10, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.09.02

国際調査報告の発送日

08.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡崎 美穂



4C

9166

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/06173 A1 (ERI LILLY AND COMPANY) 2000.02.10 特許請求の範囲, 実施例 3 & EP 978514 A1 & US 6133290 A & AU 9946961 A	10, 11, 24
X	JP 11-310568 A (日産化学工業株式会社) 1999.11.09 特許請求の範囲, 化合物1a-21	10, 11, 24
X	US 5880151 A (TULARIC INC.) 1999.03.09 特許請求の範囲, 実施例15 & US 6121304 A & US 6316484 A	10, 11, 24
P, X	US 2001/034346 A1 (UK) 2001.10.25 第7頁[0089] & GB 2360280 A	10, 11
X	US 5444038 A (ZENRCA LIMITED) 1995.08.22 実施例14 & WO 93/18008 A1 & EP 630367 B1 & AU 665818 B & JP 07-508259 A & CN 1056834 B & HU 70876 A & IL 104977 A & ES 2149202 T3 & ZA 9301632 A	10, 11
X	WO 95/00509 A1 (KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 1995.01.05, TABLE3 [I-a] & AU 9469834 A & EP 657450 B1 & CN 1110478 A & ES 2122290 T3 & BR 9405488 A & US 5534481 A & US 5670452 A & US 5763616 A	10, 11
X	JP 03-254698 A (コニカ株式会社) 1991.11.13 第9頁 III-2 (ファミリーなし)	10-12
X	EP 195238 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1986.09.24 実施例 & DE 3505905 A & NO 8600414 A & JP 61-194076 A & FI 8600737 A & CA 1275290 A & DE 8600793 A & ZA 8601267 A	10-12
X	WO 93/18008 A1 (ZENECA INC.) 1993.09.16 実施例 & US 5444038 A & AU 9337895 B & EP 630367 B1 & JP 07-508259 A	10-12
X	JP 02-48670 A (コニカ株式会社) 1990.02.19 表1 (ファミリーなし)	10-12
X	DE 2619164 A (BOEHRINGER) 1977.11.17 特許請求の範囲, 実施例 & JP 52-133982 A	10-12, 24

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 25 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
「R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 25 は PCT 6 条における明確性の要件を欠いている。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1, 3-6, 9, 10, 24-27 は非常に多数の化合物に関する発明を包含している。しかし、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームに記載された化合物のごくわずかな部分に過ぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分を中心に行った。
請求の範囲 2, 7, 8, 11-23, 28 については、完全な調査を行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)